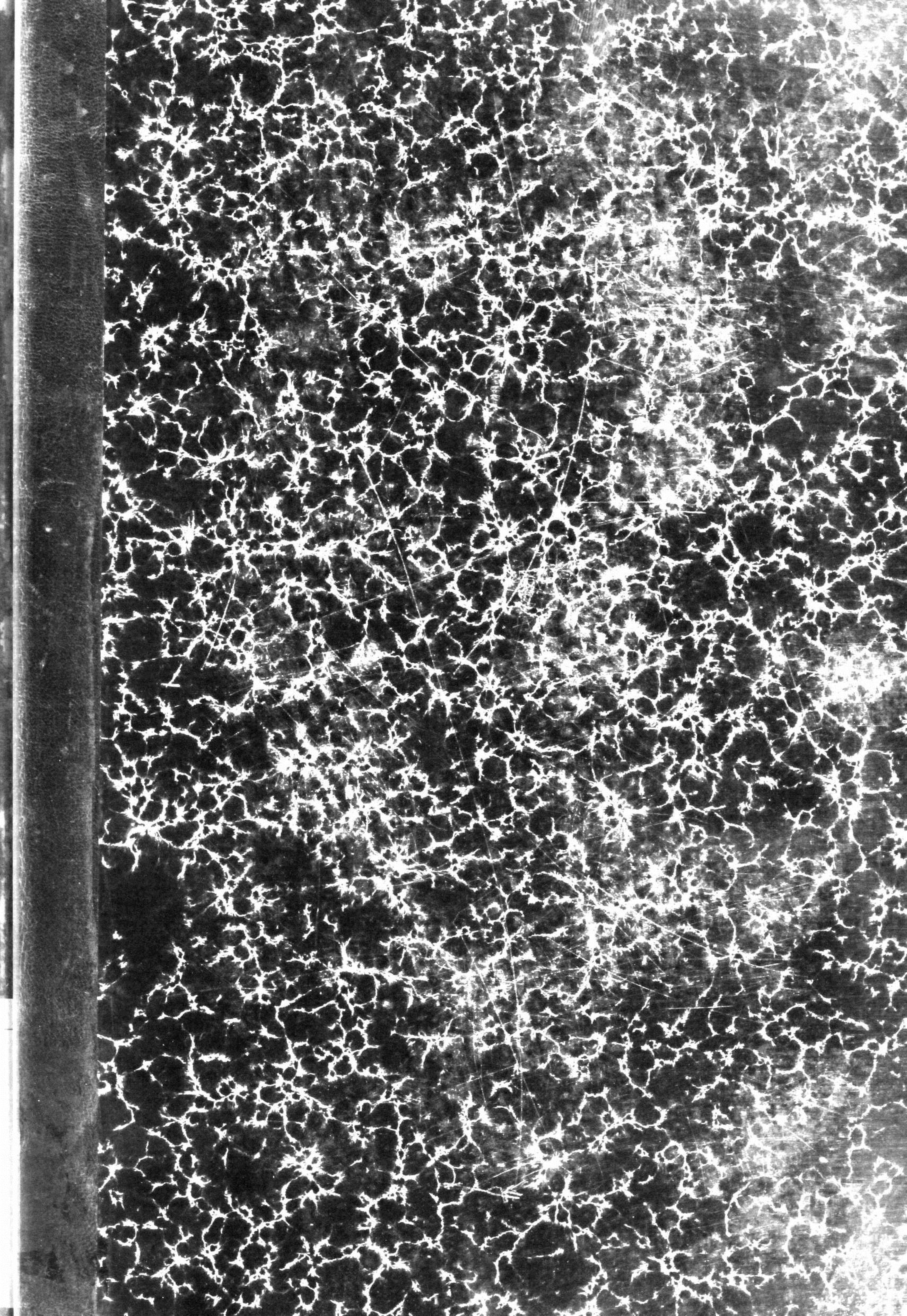


IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Vol. XI — Anno 1904

ROMA

N. 219 — Corso Umberto I — N. 219

1904

Roma, 1901 — Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XI.

BACCELLI prof. **GUIDO,** Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma, pag. 301.

ALESSANDRINI dott. GIULIO, Primo aiuto e Libero docente di parassitologia medica nella R. Università di Roma, pag. 541.

ASCOLI prof. VITTORIO, Incaricato di Patologia speciale medica nella R. Università, medico primario negli ospedali di Roma, pag. 1, 493, 549.

BARUCHELLO prof. LEOPOLDO, Maggiore veterinario, Libero docente nella R. Università di Roma, pag. 282.

BORRI dott. ANDREA, Assistente volontario nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Parma, pag. 17.

BRUNO dott. AGOSTINO, Assistente nella Clinica medica della R. Università di Pisa, pag. 292.

CAGIATI dott. LUIGI, Medico capo-riparto nell'Ospedale del Bambin Gesù in Roma, pag. 46, 90, 140.

DE ROSSI dott. SCIPIONE, Assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma, pagine 53, 403, 485.

FASOLI dott. GAETANO, Assistente nell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna, pag. 334.

FINZI dott. GIUSEPPE, Medico primario nell'Ospedale di Casale Monferrato, pag. 371.

FLAMINI dott. MARIO, Assistente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma, pag. 424.

GABBI prof. UMBERTO, Direttore della Clinica medica generale della R. Università di Messina, pag. 389.

GALLI dott. GIOVANNI, Assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma, pag. 124, 312.

GIORDANO dott. VINCENZO, Settore nell'Istituto di Anatomia patologica e Sanitario negli ospedali civili di Genova, pag. 24.

LETO dott. FRANCESCO, Interno nell'Ospedale civico di Palermo, pag. 473.

LONGO dott. ANTONINO, Assistente nella Clinica pediatrica della R. Università, Medico-aiuto negli ospedali di Roma, pag. 229.

MARIANI prof. FILIBERTO, Aiuto e Libero docente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Genova, pag. 197.

MARINA dott. ALESSANDRO, Libero docente di nevrologia alla R. Università di Roma (Trieste), pag. 162.

MASSART dott. GIULIO, Assistente volontario nell'Istituto di Anatomia patologica di Firenze, pag. 571.

MICHELAZZI dott. ALBERTO, Primo assistente nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Pisa, pag. 65.

NAZARI dott. ALESSIO, Settore nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università e Medico primario negli ospedali di Roma, pag. 146, 166, 337.

PALUMBO dott. GIULIO, Coadiutore ordinario nell'Ospedale degli Incurabili in Napoli, pag. 561.

PIPERNO dott. ARRIGO, Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma, pag. 318, 375.

POLI prof. CAMILLO, Docente di Otoiatria e Rinolaringoiatria nella R. Università di Genova, pag. 80.

PUTTI dott. VITTORIO, Assistente nell'Istituto ortopedico Rizzoli in Bologna, pag. 353.

QUADRI dott. GIOVANNI, Clinica medica della R. Università di Pavia, pag. 525.

RAVENNA dott. ETTORE, Aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Padova, pag. 209, 272.

ROSSI dott. ALFREDO, Istituto di Clinica medica della R. Università di Genova, pag. 101, 182.

SCHUPFER prof. FERRUCCIO, Incaricato di dietetica e di terapia clinica, Medico primario negli ospedali, Aiuto nella R. Clinica medica di Roma, pag. 249.

SCIALLERO dott. MARCO, Istituto per lo studio e la cura delle malattie infettive in Genova, pag. 537.

SIGNORELLI dott. ANGELO, Aiuto di Semeiotica medica nella R. Università di Roma, pag. 174.

TEDESCHI dott. ETTORE, Assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Genova, pag. 441.

TITOMANLIO dott. RAFFAELE, Assistente nell'Ospedale degli Incurabili in Napoli, pag. 578.

ZERI dott. AGENORE, Professore di Semeiotica medica nella R. Università e Medico primario negli ospedali di Roma, pag. 149, 301.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume XI.

Anno XI. Roma, gennaio 1904 Vol. XI-M. (fasc. 1°).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Istituto di Clinica medica di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Le alterazioni funzionali ed anatomiche del fegato nella tubercolosi polmonare
come contributo allo studio della sua evoluzione

per il prof. VITTORIO ASCOLI
supplente di patologia medica e medico primario negli Ospedali.

Quanto maggiormente progredisce lo studio delle infezioni, tanto più perde importanza l'organo che viene colpito e acquista valore la reazione che l'organismo con tutte le sue forze oppone alla causa patogena.

Con l'esame obbiettivo di un numero abbastanza grande di tubercolotici, avevo spesso notato il fegato grosso e duro in quei casi che avevano decorso più rapido.

Partendo da questa constatazione obbiettiva e dalle considerazioni teoriche su accennate, egli è da qualche anno che mi studio di stabilire l'influenza che lo stato del fegato esercita sul decorso della tubercolosi. Per raggiungere lo scopo, ho redatto la storia clinica esatta d'un gran numero di casi di tubercolosi polmonare, insistendo particolarmente sull'esame fisico e funzionale del fegato; poi, dei casi seguìti e venuti all'autopsia, ho fatto l'esame istologico del fegato e le iniezioni di polpa epatica nelle cavie in parallelo con le inoculazioni di sangue del cuore e di estratto di altri organi.

Ritengo ora di poter dare una relazione sintetica dei risultati cui sono giunto, basandomi sui dati di 276 casi, studiati parte personalmente, parte dai signori M. Breda e M. Vietti che, dietro le mie indicazioni e sotto la mia sorveglianza immediata, hanno fatto quest'argomento oggetto della rispettiva loro tesi di laurea nel 1901 e nel 1903.

Dei 276 casi le storie cliniche sono complete; ma le singole ricerche per stabilire lo stato funzionale del fegato, i controlli anatomo-patologici e gli speri-

menti d'inoculazione, sono state eseguite solo in parte dei casi. Nell'analisi dei risultati ottenuti designerò volta per volta il numero delle osservazioni di cui dispongo.

Ritengo opportuno insistere un momento sul concetto di questo lavoro. Non mi propongo di fermarmi allo studio della semeiologia del fegato (quantunque le numerose ricerche me lo consentirebbero) e nemmeno di sviscerare il grave argomento della tubercolosi del fegato, problemi che si trovano discussi in molte memorie recenti e che mi trarrebbero in troppe digressioni. Io intendo invece di esporre, obbiettivamente e senza la preoccupazione di questioni collaterali, in base specialmente a mie osservazioni dirette, quali sogliano essere i disturbi funzionali e le lesioni del fegato nei malati di tubercolosi polmonare. Le conclusioni mi sembra dischiudano allo studio della tubercolosi polmonare un orizzonte più vasto e meritino attenzione da parte dei clinici.

Esame fisico del fegato.

Nei 276 casi di tubercolosi polmonare studiati il fegato era grande in quasi il 50 per cento.

L'ingrandimento veniva determinato tenendo conto sia dei suoi limiti rispetto agli archi costali, sia della distanza che nella linea ascellare media corre tra la zona della ottusità relativa in alto e il bordo inferiore fissato con la palpazione.

L'aumento di volume era generalmente modico; in circa il 10-12 per cento era trasmodante.

All'aumento di volume corrispondeva la consistenza: quando il fegato era molto grande si constatava ch'era pure molto duro.

La superficie era liscia.

Alla palpazione si risvegliava qualche volta dolore. Il dolore in qualche caso era vivo e spontaneo: in una donna era così acerbo da impedire l'esame alla palpazione anche leggiera.

In un numero molto ristretto di casi il fegato era diminuito di volume: appena nel 2 per cento.

Clinicamente si può dire che il fegato si è trovato ingrandito nei soggetti malarici, sifilitici o alcoolisti oppure nei tubercolotici polmonari che presentavano lesioni abbastanza progredite (cavernule e caverne) e decorso subacuto o acuto.

Se ci facciamo subito a confrontare i dati tratti dall'esame fisico con i reperti delle 50 autopsie, si raccolgono delle conclusioni abbastanza importanti.

Il giudizio anatomo-patologico sulla grandezza del fegato si è basato sia sui diametri sia sul peso della glandola biliare.

Nelle autopsie la proporzione dei fegati grandi è più rilevante che non sia stata clinicamente: si trova che almeno il 75 per cento dei fegati è grande. A base dell'accresciuta grandezza del fegato stanno nel massimo numero dei casi (80 per cento) la stasi sanguigna e la degenerazione grassa: nel rimanente dei casi si trova la degenerazione amiloide e la cirrosi ipertrofica grassosa.

Dev'essere infine notato che in un certo numero di casi (7-8 per cento), in

proporzioni eguali tra i due sessi, mentre clinicamente si poteva stabilire aumento di volume del fegato, all'autopsia si è riscontrato un fegato di grandezza normale.

Questo non fa meraviglia, quando appunto si rifletta che grande è la parte della stasi sanguigna nell'aumentare il volume del fegato e che gli effetti di essa si riducono o scompaiono all'autopsia.

Da queste nozioni riassunte nei più brevi termini, soltanto per lo scopo di metterle a controllo dell'esame fisico del fegato, appare chiaro quanta importanza abbia l'ingrossamento della glandola biliare nella prognosi della tubercolosi polmonare: esso si trova all'autopsia nel 75 per cento dei casi.

Sulle condizioni anatomo-istologiche del fegato ritornerò dopo l'esame della funzionalità.

Esame funzionale del fegato.

Chi, considerata la varietà delle sostanze ingerite e la moltiplicità dei processi che si svolgono nell'intestino, rifletta come il fegato ricetti il contenuto liquido e quante sostanze, solute o sospese, trapassano le pareti gastro-intestinali entro i vasi sanguigni: e come quindi le tramandi all'apparecchio polmonare ad assumere ossigeno ed emettere i prodotti volatili della disassimilazione, in proporzione e in qualità tali che servano poi alle funzioni dei singoli organi, si fa immediatamente un'idea approssimativa sull'importanza della glandola così detta biliare nella nutrizione. Ma comprenderà pure che complessa è la sua parte. E questa complessità si accresce considerando che alla massa di sostanze che vi pervengono dal tubo intestinale, a quelle che vi pervengono dalla milza, pure per la porta, vanno aggiunte quelle che vi reca l'arteria epatica e quelle che, per le condizioni circolatorie e per i poteri elettivi delle cellule del fegato, sono più o meno a lungo trattenute e trasformate.

I prodotti dell'attività epatica si convogliano, per la massima parte, entro le vene sopraepatiche, e per l'altra parte passano nella bile. Le ricerche sperimentali hanno potuto assai male circoscrivere e giudicare le funzioni singole. E navighiamo ancora in mezzo alle nebbie dei dati vaghi e delle ipotesi.

Qualche indizio clinico sullo stato funzionale del fegato lo darà precipuamente il comportamento delle urine. Ora che sappiamo qualcosa dell'attività specifica del rene rispetto a molte sostanze, comprendiamo pure abbastanza esattamente quanto sia malagevole e pericoloso giudicare del fegato in modo così indiretto.

Per quanto grande sia l'importanza del fegato in tutta la catena dei processi nutritivi, rappresenta solo la parte intermedia. Possiamo noi logicamente conoscere bene lo stato di esso, giudicando esclusivamente in base a taluni anelli della parte ultima, i quali poi corrono in modo così irregolare da parere *capriccioso?* Certamente no. E ciò tanto meno, quanto più ignota ci è la genesi esatta di parecchie delle sostanze che prendiamo a base del giudizio. Nulla sappiamo sulle singole lesioni del fegato in rapporto alle fine sue attività funzionali.

Queste considerazioni non hanno bisogno di essere svolte di più, per dimostrare la fallacia delle deduzioni che dal contegno delle urine si volessero trarre circa lo stato del fegato.

Ma se ciò potrà impedirci di dedurre dati netti e precisi sulle singole funzioni del fegato, non ci torrà di dare un giudizio d'insieme, quando disporremo di esami esatti, ripetuti, sistematici, di sostanze per la cui genesi o per il cui passaggio nelle urine la fisiologia ha riconosciuto necessario l'intervento del fegato, e quando in ispecie numerosi esami, su molti individui, delle singole sostanze dieno concordia nei risultati.

Passiamo ora ad esporre in modo sintetico i fatti raccolti.

Quantità delle urine. — Poichè essa dipende solo in parte dalla quantità di sangue che il fegato lascia passare nell'unità di tempo, vi accenniamo appena. Nei nostri malati di petto non si è trovato mai più di 1500 cmc. al giorno: e si sono avuti sempre meno di 1000 cmc. se il fegato era grande ed alterato nelle sue funzioni.

Quantità di urina aumentata fa subito sospettare una complicazione renale (degenerazione amiloide, nefrite).

Densità delle urine. — Rapporto alla quantità giornaliera di 1500 e alla temperatura di 15° C, il peso specifico è stato sempre basso. Ha oscillato tra 1008-1014. La quantità dei materiali solidi è stata adunque sempre inferiore di molto al normale.

Uropoiesi. — Può ritenersi indiscutibile che il fegato abbia parte nella sintesi dell'urea.

Per quanto poco esatte siano le determinazioni col metodo di Regnard, e per quanto poca considerazione meritino le analisi dell'urea senza un conto esatto dell'azoto ingerito e dell'azoto espulso con le feçci, non può non essere rilevato come i tubercolotici, malgrado tenessero una dieta molto azotata, anche se non soffrivano diarrea, presentavano cifre dell'urea assai basse: fino 8-10 gm. al giorno negli ammalati con fegato grande. Ciò assume un qualche maggiore significato per il fatto che, quando la tubercolosi aveva decorso lento, le cifre dell'urea oscillavano tra 16 e 22 gm. e in qualche caso raggiungevano perfino gm. 25.90. Si sottintende che il vitto negli infermi messi a riscontro era assai simile. Corrispondentemente erano piuttosto alte le cifre giornaliere dell'ammoniaca, generalmente superiori ad 1 gm. (1-1.35) quando la tubercolosi era acuta o grave; per lo più inferiori ad 1 gr. (gm. 0.80-1.00) quando era cronica. In 10 infermi abbiamo fatto la prova dell'acetato d'ammonio. Mantenendo il vitto e le bevande costanti, se ne davano 6 grammi e si determinava, nelle urine emesse nelle prime ore dal pasto, sia l'urea, sia l'ammoniaca (metodo di Schlösing). V'era aumento notevole d'ammoniaca (oltre un grammo in più) e stazionarietà dell'urea quando il fegato appariva leso all'esame fisico e al resto delle prove chimiche. Negli altri casi, aumentava leggermente l'urea e niente l'ammoniaca.

Indacano. — Mentre l'indacano non si trova che in pochi casi (e scarso e incostante) nella tubercolosi con andamento cronico, è quasi costante nei casi progrediti e con evoluzione subacuta. Qualunque sia la origine di esso (riassorbimento di tossine, Testi; insufficienza epatica, Nepven e Petiphas; disturbi intestinali, Nencki, ecc.), abbiamo bene visto in 90 casi su cui abbiamo fatto particolare attenzione che la intensità della reazione cresce come progredisce la

malattia; che non è in diretta proporzione (talora quasi in proporzione inversa) dei disturbi intestinali; che suole essere più precoce e più intensa, quando il fegato si dimostra alterato all'esame fisico (sia piuttosto grande, sia atrofico).

Urobilina. — L'urobilina si è mostrata con costanza nei tubercolotici febbricitanti ed emottoici.

Nei 90 casi in cui le ricerche furono più precise e continuative, si è visto che essa progrediva insieme con le lesioni polmonari e col deperimento del soggetto, sì da mancare nel periodo iniziale e da essere frequente nel periodo delle piccole escavazioni, per poi divenire costante nel periodo terziario.

Era in genere in rapporto, benchè non strettissimo, con lo stato del fegato. Nei tubercolotici con decorso molto cronico l'urobilinuria è mancata, a meno che per altre ragioni (alcoolismo, sifilide, malaria) non risultasse leso il fegato.

Uroeritrina. — Il passaggio nelle urine di questo pigmento rosso sembra legato con alterazioni del fegato. Noi abbiamo riscontrato uroeritrina in casi (28) di tubercolosi polmonare molto progredita e veramente già con lesioni polmonari estese.

Glicosuria e levulosuria. — Nel 1901 facemmo 40 esperienze per provocare la così detta *glicosuria alimentare*. Si somministrarono 150 gm. di glucosio a digiuno dopo di essersi orientati, in ogni caso, con la prova del bleu di metilene, sull'assorbimento intestinale e sulla permeabilità renale.

Su 40 analisi si trovò la glicosuria, nelle 5-6 ore successive all'introduzione 17 volte: adunque in proporzione abbastanza rilevante. Ma, stando all'esame clinico e poi anatomo-patologico dei casi negativi, si vede che alcuni presentano cirrosi atrofica o degenerazione amiloide, altri mostrano fegati grandi con stasi e degenerazione grassa più o meno estesa.

Le nostre esperienze cliniche e anatomo-patologiche, se provano adunque che in molti tisici è diminuito il limite di assimilazione del glucosio, confermano che non è il fegato l'organo precipuamente destinato ad utilizzarlo.

Quest'anno abbiamo preso il levulosio a campione per saggiare l'azione del fegato sugli zuccheri. Somministrammo a digiuno gm. 1. 25 di levulosio pro chilo, esaminando le urine delle ore immediatamente successive. Facemmo esperienze di orientamento su 10 individui, parte sani e parte con malattie varie: e quindi su 32 soggetti con tubercolosi: acuta e subacuta 21; cronica 11.

Nei tisici con risultato positivo il levulosio è comparso nelle urine circa 2 ore dopo ingerito; e la reazione è rimasta positiva per circa 4 ore.

Rispetto al fegato si è visto che la levulosuria si manifestò tutte le volte ch'esso era comunque alterato. Rispetto alla tubercolosi, la levulosuria è mancata nei casi con decorso molto cronico (a meno che non si trattasse di forti bevitori o di malarici o sifilitici con fegato leso): non s'è trovata nei casi di tubercolosi incipiente: s'è vista con una certa frequenza nella tubercolosi alquanto progredita, costante nei casi molto avanzati.

Riassunto: se si esamina adunque nel complesso il contegno dell'urina dei tisici rispetto a sostanze che richiedono la cooperazione del fegato, si vede che nella tubercolosi polmonare, passato il periodo incipiente, presentano tutte delle

anormalità. E poichè ognuna riflette, per così dire, un lato della funzionalità epatica, si può logicamente concludere che questa è *alterata in blocco*. Rifuggo ad arte qui la abusata e troppo comprensiva parola dell'*insufficienza epatica*.

Rispetto al succedersi delle singole alterazioni a noi risulta che prima compare l'urobilinuria (con la quale è in istretto rapporto l'indacanuria), a periodo più inoltrato la levulosuria, più tardi la uroeritrinuria.

Albuminuria. — Come complemento dello studio dei sintomi urinari che possono incontrarsi nella tubercolosi polmonare, va presa in considerazione l'albuminuria.

Nella piccola proporzione del 5 per cento, come rilevo dalla mia statistica, non solo dei ricordati 276 casi, ma anche di altri 210 che ho studiato con questo scopo diretto, l'albuminuria dei tubercolotici è legata a nefrite. Si tratta quasi sempre di nefrite subacuta o cronica con degenerazione amiloide: può comparire in qualsiasi stadio della malattia e non pare in rapporto con le condizioni del fegato.

In più alta proporzione (22-25 per cento) l'albuminuria compare, per lo più improvvisamente, in un periodo tardivo della tubercolosi: l' alb. è in modica quantità: non si mostrano, nè all'esame del sedimento nè all'esame clinico, altri indizi di lesione renale.

Quest'albuminuria, che si potrebbe dire *terminale* perchè si manifesta 15-30 giorni prima della morte, viene in individui con aumentato volume del fegato. In questo periodo, le varie sostanze (indicano, urobilina, ecc.), che si riscontravano più o meno abbondantemente nelle urine, non vi passano più o in minime proporzioni: la levulosuria non si verifica più (5 esperienze). La lesione che determina quest'albuminuria pare renda il rene impermeabile alle suddette sostanze, e si direbbe che il rene, che suppliva in qualche modo la funzione depurativa del fegato, resti a sua volta alterato e incapace al suo ufficio. Questa albuminuria sarebbe quindi in ultima analisi il segno ultimo e più significante della vera insufficienza epatica.

Disturbi digestivi. — Alle manifestazioni urinarie, abbastanza bene determinabili, vanno compagni, se non paralleli, nel progressivo decorso della tubercolosi, i disordini gastro-intestinali e nutritivi, meno nettamente valutabili.

I numerosi tentativi fatti finora, compresi i recenti, estesi ed accurati di Du Pasquier, per metterli in rapporto con l'alterato chimismo gastrico, sono falliti. I disordini gastro-intestinali devono, in parte almeno, imputarsi al fegato. Essi divengono a loro volta importanti qui, sia come coefficienti delle manifestazioni urinarie suaccennate, sia come indizi prognostici per sè.

I disordini del tubo digerente si sogliono seguire in quest'ordine: inappetenza, anoressia, vomito, diarrea la quale è prima modica e curabile, quindi diviene ostinata, abbondantissima, infrenabile.

L'alterata nutrizione non si palesa tanto per il dimagramento, a meno che non sia rapido, quanto per il pallore della cute e delle mucose e per la frequenza delle emorragie.

Emorragie. — È noto quanta parte abbiano i disturbi epatici nella genesi

delle emorragie. Nei tubercolotici, le emorragie vengono più facilmente dalle vene emorroidarie e dai vasi polmonari. Nella loro genesi hanno certo il massimo peso, la stasi nelle prime, la diffusione del processo specifico ai vasi nei secondi. Nei casi progrediti o ad evoluzione rapida, specie quando il fegato sia grosso e dolente, le emorragie sono in particolar modo frequenti e sono più resistenti alle cure. Non di raro i malati affermano che la frequenza cresce con il peggioramento della tubercolosi.

È allora probabile che una certa influenza eserciti su esse la crasi sanguigna e a sua volta lo stato del fegato. Questa influenza si deve riconoscere per lo meno molto probabile nelle gravi emottisi che sopravvengono nel periodo terminale, quando all'autopsia si trova difficilmente, e talora assai sproporzionata, la lesione vascolare.

Non di rado si vedono forti epistassi ed emorragie cutanee multiple. Il comparire non di rado simultaneo di emorragie da più organi, l'insorgere dopo cause lievi (per es. l'emottisi in seguito a cataplasmi caldi sul torace l'ho vista più volte nei tubercolotici subacuti; non sono riescito mai a provocarla nei cronici), stanno per questo concetto.

Altri disturbi. — I disturbi funzionali a carico dell'apparecchio cardio-vascolare sono ordinari nei tisici; non meritano qui particolare menzione, avendo genesi complessa. Gravi disturbi idraulici nel territorio della porta sono piuttosto rari (si fa naturalmente astrazione dalle complicazioni con peritonite).

L'ascite per cirrosi epatica si è vista in appena 5 casi su 276, e in 6 una ascite molto modica con fegato grande (cirrosi ipertrofica grassosa).

I fenomeni cerebrali (delirio, allucinazioni, ecc.) d'origine epatica non sono frequenti nè assumono grande importanza.

Inoculazioni.

Asportando il più asetticamente possibile dei pezzi di fegato dalle parti profonde del parenchima, diluendole in acqua distillata sterile in modo da ottenere una emulsione piuttosto densa, e inoculandone 5 cmc. nel peritoneo di cavie sane del peso di circa 500 gm. abbiamo cercato di stabilire se nel fegato si ritrovassero bacilli della tubercolosi.

Una simile indagine era indispensabile, di fronte alle numerose divergenze degli autori se i bacilli di Koch si trovassero o no nel fegato e con quale frequenza, e di fronte alle difficoltà enormi della tecnica istologica.

Per più esatto controllo dei risultati, oltre l'emulsione di fegato, inoculammo negli stessi casi emulsione di milza e di cervello, preparata alla stessa maniera, e sangue preso dal cuore.

I fegati con cui s'è fatto un tale esperimento sono stati 34: di essi 28 provocarono nelle cavie rapido dimagramento ed, entro 2-6 settimane, la morte.

L'autopsia mostrò abbondante eruzione di tubercoli miliari sul peritoneo, sulla pleura e sul pericardio, talora nel fegato, nella milza, nei polmoni e nei reni. I gangli retroperitoneali erano tumefatti e alcuni caseosi.

In questi 28 fegati, che dettero effetti positivi, si trovarono le seguenti lesioni: stasi, infiltrazione e degenerazione grassa, degenerazione amiloide, inoltre cirrosi atrofica e cirrosi ipertrofica grassosa.

Queste lesioni furono rilevate macro- e micro-scopicamente (vedi appresso), con 5-6 preparati istologici fatti da pezzetti di fegato diversi. Nello stesso tempo si ricercarono accuratamente tubercoli e bacilli. Qualche tubercolo si rinvenne in ciascuna delle suddette condizioni morbose (7 fegati in tutto mostrarono qualche tubercolo); solo in tali casi riuscì di dimostrare bacilli della tubercolosi.

L'emulsione degli altri 6 fegati (34-28); in cui non si trovarono lesioni anatomo-istologiche o se ne ebbero solo di accidentali (tale un ingrossamento del fegato con ittero), in primo tempo provocò un po' di dimagramento; ma ben presto gli animali si rimisero in salute. Due sole cavie morirono: però, nè in queste, nè in quelle che sopravvissero e furono sacrificate almeno 6-8 settimane dopo, si riscontrò alcuna affezione tubercolare.

Il controllo con l'iniezione di altri tessuti fu fatto 26 volte su 34 casi. In nessun caso si riprodusse la tubercolosi nelle cavie: le cavie, uccise dopo tre mesi, non mostravano lesioni tubercolari.

Da queste ricerche emergono due fatti importanti:

1° che fegati che non lasciavano vedere istologicamente bacilli, e molti che non lasciavano riconoscere neanche tubercoli, hanno riprodotta la tubercolosi nelle cavie;

2° che gli altri organi dei soggetti con bacilli nel fegato (inoculazione positiva) non hanno dato se non effetti negativi, costantemente.

Il primo fatto non meraviglia chi ricordi i risultati analoghi: con organi di feti di madri tubercolose, senza lesioni apparenti, si è provocata la produzione di tubercoli nelle cavie. Io stesso, inoculando la placenta apparentemente normale di cinque donne tubercolose, ho una volta riprodotta la tubercolosi nelle cavie.

Il secondo fatto s'accorda con la nozione generale che nel fegato più che in altri organi si depositano i germi circolanti nel sangue, ed esclude in modo perentorio che i bacilli vi si sieno depositati soltanto nel periodo preagonico. Oltre che dalle ragioni di circolo, la predisposizione del fegato alle lesioni tubercolari deriva, secondo esperienze di Maffucci, dalle proprietà anatomiche e biologiche del tessuto.

Dell'importanza di queste due conclusioni potremo occuparci soltanto dopo avere studiato un po' più minutamente le condizioni anatomo-patologiche del fegato nella tubercolosi polmonare.

Lesioni anatomo-patologiche.

La tubercolosi del fegato è oggi uno degli argomenti più vessati e più controversi.

Da una parte molti hanno tenuto conto di una casuistica limitata, non sempre distinguendo le lesioni specifiche da lesioni concomitanti o accidentali,

e talora anzi considerando promiscuamente le lesioni del fegato nella tubercolosi dei polmoni e quelle secondarie a tubercolosi di organi addominali e del peritoneo; e dall'altra parte sono gravi le difficoltà della tecnica istologica, e complessi i problemi che riguardano sia la patologia della tubercolosi, sia la patologia del fegato: s'aggiunga ancora la frequenza con cui interviene l'alcoolismo nell'etiologia della tubercolosi. Queste sono, fondamentalmente, le cause delle forti differenze dei risultati nelle ricerche e le ragioni delle profonde discrepanze.

Molta varietà di forme viene descritta, specie dai francesi.

Sarebbe stata qui fuor di luogo una rivista critica dei molti lavori recentemente pubblicati su questo argomento. Senza storie accurate e senza l'esame diretto degli altrui preparati, avrei giudicato con poca cognizione di causa della casuistica, fin qui studiata in modo meno completo e con intendimenti assai diversi.

Ond'è che, astraendo dalle opinioni e dalle divergenze degli autori, mi limito a dare la descrizione di quanto risulta dall'esame grossolano e istologico del fegato in 50 autopsie di tisici, mettendo sempre a riscontro del reperto le note cliniche fondamentali. Abbiamo escluso dal nostro studio tutti i casi in cui vi erano ulcerazioni intestinali o peritonite tubercolare od infiammazione della capsula del Glisson. E ci siamo fermati precipuamente all'esame di fegati, che, inoculati, hanno riprodotto tubercolosi nelle cavie, per avere intanto un punto di partenza sicuro da cui valutare l'elemento causale.

Così posto il problema, esso si presenta nelle linee generali abbastanza semplificato. Infatti, anche tenendo conto delle distinzioni istologiche più sottili, noi possiamo disporre in una delle seguenti categorie tutti i nostri reperti:

Fegato da stasi. — Cirrosi atrofica. — Fegato con degenerazione (e infiltrazione) grassa. — Cirrosi ipertrofica grassosa. — Degenerazione amiloide.

Passiamo a dare una rapida descrizione delle singole forme:

1. — *Fegato da stasi.*

Si trova molto frequentemente all'autopsia: 15 casi.

Macroscopicamente: fegato grosso, con peso intorno a 2000 grammi, capsula tesa, margine arrotondato, consistenza aumentata. Dalla superficie di taglio rosso-bruna chiazzata fuoriesce abbondantemente del sangue: i lobuli non sono bene distinti.

Istologicamente: dilatazione delle vene centrolobulari e dei capillari intralobulari. Alla dilatazione dei capillari, che si riduce a mano a mano dal centro alla periferia, corrisponde l'atrofia delle cellule epatiche, molte delle quali sono colpite dalla degenerazione grassa. Talora al centro del lobulo vi è aumento del connettivo.

Non si sono rinvenuti nè tubercoli nè bacilli di Koch.

2. — *Cirrosi atrofica.*

È piuttosto rara: 6 casi.

Macroscopicamente: fegato piccolo, colorito bruno-giallastro, superficie non uniforme con noduli sollevati; consistenza aumentata. Al taglio si presentano nodi giallastri circondati da anelli connettivali più o meno spessi. Il fegato ha l'aspetto di fegato da stasi nei punti meno sclerosati.

Microscopicamente: negli spazi portali notevole neoformazione di connettivo adulto che circonda un certo numero di lobuli epatici: in alcuni il connettivo si dispone poi perifericamente intorno ai singoli lobi, ma di rado s'addentra in essi lungo le trabecole e s'avanza tra le cellule.

Le cellule epatiche alla periferia del lobulo sono infiltrate di grasso; alcune ipertrofiche e in cariocinesi, altre atrofiche, deformate e cariche di granulazioni pigmentarie.

Le vene centrolobulari ed intralobulari sono dilatate.

In un caso si rinvennero pochi tubercoli e cellule giganti.

3. — *Fegato con degenerazione (e infiltrazione) grassa.*

È il reperto più comune: 18 casi.

Macroscopicamente: fegato grande: in alcuni casi si trovano chiazze giallastre più o meno grosse e numerose, in mezzo al tessuto apparentemente normale: più spesso tutto il fegato è di colore giallo uniforme o chiazzato: in ambo i casi è aumentato di peso (1800-2200) con margine ottuso, consistenza un po' diminuita e superficie liscia. Al taglio i lobuli poco distinti; il colore giallo è più spiccato: col raschiamento si ottiene un'emulsione lattiginosa.

Microscopicamente: nei fegati con colorito giallastro uniforme v'erano alterazioni gravi del parenchima e del tessuto interstiziale: il protoplasma sopraccarico di granuli di grasso; il nucleo eccentrico, rigonfiato e poco colorabile col carminio e con l'ematossilina.

Qua e là si nota aumento del connettivo perilobulare, e, dove il processo non era molto progredito, infiltrazione di elementi linfoidi.

In alcuni di questi fegati, o dentro il lobulo o nel connettivo perivasale dei rami portali, si rinvennero tubercoli caratteristici, alcuni con le tre zone distinte, altri in istato di incipiente caseificazione.

Tra i tubercoli e la localizzazione del processo degenerativo non vi era rapporto.

4. — *Cirrosi ipertrofica grassosa.*

Poco frequente: 6 casi

Macroscopicamente: fegato discretamente ingrandito, di forma normale, margini lisci e arrotondati, colorito giallastro, aumentato di consistenza. La superficie di taglio untuosa, leggermente zigrinata.

Microscopicamente: il connettivo, ch'è spesso giovane e risulta di cellule rotonde ed elementi fibrillari, abbonda all'esterno dei lobuli, li penetra e ha tendenza a circondare isolatamente le cellule.

In qualche caso la neoformazione ha carattere di connettivo adulto. Non vi è aumento di connettivo intorno alle vene centrolobulari.

Le cellule epatiche sono prevalentemente infiltrate di grasso; in alcuni casi sono atrofiche in vario grado.

Si sono trovati tubercoli e cellule giganti.

5. — *Degenerazione amiloide.*

Si riscontra relativamente di raro: 3 casi.

Macroscopicamente: fegato molto ingrandito, margine inferiore ingrossato, consistenza molto aumentata, colore grigio-giallastro, aspetto lardaceo.

Microscopicamente: nei punti degenerati le cellule sono trasformate in blocchi rifrangenti, omogenei. Nel resto le cellule sono atrofiche o degenerate in grasso, compresse dai capillari intralobulari dilatati.

La degenerazione amiloide può rimanere limitata a poche zone e può diffondersi a gran parte del parenchima.

In un caso di fegato con degenerazione amiloide si riconobbe un tubercolo.

Degenerazione amiloide si trova anche in altri organi: specie nei reni, milza, intestino.

Questi sono i caratteri che il fegato *in toto* presenta nei morti di tubercolosi polmonare. Abbiamo descritto soltanto le lesioni fondamentali e predominanti in ogni caso, mentre in verità all'esame di molti (5-6) preparati di uno stesso organo si riscontrarono spesso abbozzate e sparse in varia misura, le singole alterazioni. Facendo altrimenti, avremmo dovuto descrivere una molteplicità tale di lesioni da raggiungere piuttosto la confusione che il rilievo del vero. Ritengo questa una delle ragioni per cui singoli autori, davanti a pochi casi, hanno creduto riconoscere varietà speciali e hanno preteso di elevarle a dignità di nuove forme morbose.

Patogenesi e importanza delle alterazioni del fegato.

Nel decorso più o meno lungo della tubercolosi polmonare e nella moltiplicità dei disturbi funzionali – rispettivamente delle lesioni — con cui fin dal suo inizio decorre, sul fegato possono agire sia l'infezione stessa, sia altri elementi patogenetici.

Rispetto alla tubercolosi polmonare, si osserva ovviamente che germi di varia specie e sostanze tossiche corrispondenti sono deglutiti con gli espettorati; disturbi gastro-intestinali in qualche periodo della malattia si originano quasi in ogni malato; processi d'intossicazione l'organismo ne subisce per le sostanze (e probabilmente pure per i microorganismi) assorbiti dalle caverne.

Ognuna di queste cause può agire sul fegato, differentemente. Mancano elementi per analizzare l'azione dei singoli coefficienti morbigeni, oltre il bacillo di Koch. Come il più noto e relativamente il più semplice, possiamo limitarci all'alcool. Anzitutto l'alcoolismo è frequentissimo (in $^1/_3$ dei casi) nei dati anamnestici dei nostri tubercolotici.

Spesso ho osservato che quando il fegato è già profondamente leso dall'alcool la tubercolosi assume una evoluzione particolarmente grave e rapida.

In 4 casi ho potuto nettamente studiare in vita e controllare alla autopsia il quadro che i francesi attribuiscono alla *cirrosi ipertrofica grassosa*.

Per parecchi mesi (4-5) un individuo alcoolista presenta forte dispepsia, dimagramento, malessere e febbri irregolari. L'esame obbiettivo non dimostra che ingrossamento e indolenzimento del fegato. Compaiono soltanto in seguito i segni fisici di una broncopolmonite a nodi disseminati: la febbre aumenta d'intensità, e con carattere remittente o anche intermittente si fa stabile; la tosse è grassa e non molto molesta; l'escreato, abbondante, è ricco di bacilli di Koch. Presto

comparisce l'ascite, che resta sempre modica, e quindi edemi degli arti inferiori. I sintomi che attestano il grave attacco delle funzioni epatiche (*vedi sopra*) sono precoci e intensi.

Il decorso ulteriore può farsi in seguito acutissimo o subacuto. E, comunque, in pochi altri mesi (3-6) si arriva all'esito letale con gravi sintomi polmonari e intestinali.

Ma l'azione dell'alcool non è sempre così deleteria. Io ho visto casi (e parecchi ne ho tuttavia in osservazione) di tubercolotici, dediti al vino e ai liquori, spesso anzi ubbriachi, in cui la tubercolosi decorre in modo molto cronico e dura da anni. In questi individui i sintomi urinari dell'alterazione epatica non sono molto spiccati.

Adunque l'alcoolismo si comporta di fronte alla tubercolosi in modo variabile. Dell'alcool nella tubercolosi non si può sentenziare in modo generico, ma a seconda delle resistenze che incontra nell'organismo. Se esso lede già per sè la funzione del fegato, affretta l'esito letale: in caso opposto può riuscire non solo innocuo, ma relativamente utile.

Nel primo caso, l'alcool per la sua intensità d'azione aveva già minato le resistenze organiche; ma i bacilli tubercolari, e non più l'alcoolismo, sono la causa vera e reale delle gravi lesioni degenerative del fegato e della rapida rovina dell'organismo.

In questa forma di cirrosi ipertrofica grassosa, anche clinicamente bene netta, abbiamo il concorso di tutte e due le cause patogene, alcool e tubercolosi.

Non mi sono voluto per nulla discostare, neppure nell'interpretazione, tuttavia ipotetica, dalla descrizione che di tale cirrosi ipertrofica viene data dai francesi, specie da Chauffard: tanto essa calza appuntino con i 4 casi su ricordati.

Devo però aggiungere che ho osservato anche due casi di tubercolosi a rapido decorso con gli indizi della cirrosi ipertrofica grassosa in soggetti in cui ho, con tutta sicurezza, potuto escludere l'alcoolismo.

La cosa non può destare meraviglia in chi rifletta che esiste anche la cirrosi ipertrofica grassa soltanto da alcool: questa però è clinicamente distinta, per il più protratto decorso.

Niente toglie che i malati di petto vadano soggetti, come ogni altro individuo, ad affezioni del fegato e delle vie biliari. Io stesso ho riscontrato tre casi di angiocolite e un caso di ascesso del fegato.

In due casi di angiocolite (uno diagnosticato in vita) la malattia divenne singolarmente rapida nel suo fatale andare con modica itterizia, vomito e diarrea, fecci ora colorate ora scolorate, febbre alta remittente o intermittente: la morte avvenne entro 4-5 settimane. Oltre l'angiocolite, si rinvenne intensa degenerazione amiloide, che, a giudicare dalla rapida modificazione del fegato, clinicamente constatata con tutta sicurezza, si deve ritenere di rapida formazione (1).

(1) Mentre correggevo le bozze, ho osservato un altro caso analogo. In un malato di tubercolosi con decorso cronico, non bevitore, si è presentata modica ma evidente itterizia, mentre la febbre è divenuta alta e i fenomeni polmonari si sono estesi. Il fegato era aumentato di volume. Le urine presentavano pigmenti biliari; le fecci erano colorate. Alla decima giornata (temp. di 39–39,5 C.) di questa complicazione, l'infermo si precipitò nel cortile e si sfracellò il cranio: nulla fece prevedere il suicidio. L'autopsia non fu concessa dall'autorità giudiziaria. L'affezione epatica non è stata forse senza influenza nello spingere al suicidio il disgraziato (malinconia con stupore d'origine epatica?).

Nell'altro, la malattia mantenne decorso relativamente lento e presentò i sintomi della cirrosi biliare ipertrofica e tale fu diagnosticato in vita.

Nel caso dell'ascesso del fegato v'era lieve itterizia, rapido dimagramento, non febbre: si riconosceva che il fegato giorno per giorno aumentava di volume. Si diagnosticò una raccolta purulenta, e si intervenne chirurgicamente; ma l'esito fu letale. Il pus batterioscopicamente fu sterile. All'autopsia, come punto d'origine dei germi dell'ascesso, si riscontrarono ulcerazioni dissenteriche (forma di Babes). Nel polmone destro si rinvenne un vecchio focolaio con una caverna della grossezza d'una noce: alla periferia e alle basi v'erano nodi recenti di bronco-polmonite tubercolare.

Questi esempi personali parlano da sè. Quando però le cause morbigene non si estrinsecano con un quadro bene spiccato, ma provocano lesioni limitate o relativamente lievi, esse vanno a confondersi con quelle dovute alla tubercolosi.

In fine, come De Giovanni ha insegnato da gran tempo, singoli individui possono reagire con varia produzione di connettivo alle stesse irritazioni e mostrare disposizione ad ammalare piuttosto di un organo, ad esempio del fegato, che di un altro.

Senza annettere grande importanza al fattore individuale non si comprende, per rimanere ad un caso relativamente semplice, perchè, a condizioni pari, ammali un individuo di cirrosi atrofica e l'altro no.

Ho accennato così alle principali difficoltà in cui ci si muove in questa spinosa questione.

La risoluzione ho sperato raggiungerla, sceverando i casi complicati dai semplici e, per un certo numero di questi, comparando lo studio clinico completo all'esame anatomo-patologico esatto e all'esperimento.

Vediamo a che ci conduce la casuistica studiata.

Delle lesioni descritte notiamo anzitutto la degenerazione amiloide. In genere non sembra potersi ritenere che la sua origine dalla infezione stafilococcica sia esclusiva, come alcuni avevano recentemente preteso. Forse intervengono fattori complessi. Nella tubercolosi polmonare si rinvengono associati parecchi coefficienti con cui si suole spiegare la sua genesi. Ad ogni modo non può mettersi in conto soltanto della tubercolosi, e deve ritenersi come una complicazione.

Invece le altre 4 forme di lesioni epatiche riscontrate, *fegato da stasi e cirrosi atrofica, fegato con degenerazione grassa e cirrosi ipertrofica grassosa*, si possono mettere in più diretto rapporto della tubercolosi polmonare. Infatti sono per sè abbastanza facili a comprendersi nel loro meccanismo genetico: o traggono da disturbi di circolo o da degenerazione (e infiltrazione) grassa. I due momenti attivi possono associarsi.

Il disturbo fondamentale del circolo epatico è la stasi. Non occorre che ricordi le ragioni meccaniche per cui nella tubercolosi polmonare è inceppato lo scarico venoso, sia permanentemente sia negli accessi di tosse. Essendo il fegato la prima e più potente valvola idraulica che impedisce i danni del difficile afflusso del sangue venoso al cuore, deve quindi sottostare ad un permanente soprariem-

pimento e subisce gli effetti della congestione cronica passiva. Può rassomigliarsi al fegato di un soggetto con stenosi mitralica.

Come il fegato cardiaco in determinati individui, a un certo periodo, quando le funzioni epatiche e quelle di altri organi sono disturbate dalla stasi e s'altera allora anche la crasi sanguigna, può dare luogo alla cirrosi cardiaca, così può avvenire nei tisici la cirrosi atrofica.

Essa è la conseguenza della lunga stasi sanguigna, ai cui effetti si aggiunge l'azione tossica o toxobatterica che il sangue esercita sul parenchima.

Le cellule (vedi appresso) alterate per la compressione, allora degenerano o s'atrofizzano. Il fegato diviene piccolo e duro.

In taluni casi si ha una semplice atrofia cianotica: in altri casi, o perchè il bacillo della tubercolosi abbia svolto particolare azione proliferativa, o per la concomitanza di altre ragioni (alcoolismo, tossine assorbite dalle caverne o dall'intestino) o per ragioni individuali, il connettivo prende sviluppo abbondante, abbraccia come in un anello parecchi lobuli epatici. Tra i due tipi di atrofia epatica le forme di passaggio sono innumerevoli.

L'altro fatto fondamentale della patologia del fegato nella tubercolosi è la degenerazione grassa. Essa si trova in molte intossicazioni (Ph, funghi, ecc.) e in gravi infezioni. In nessuna di queste è così costante ed estesa come nella tubercolosi. La degenerazione grassa ora è isolata, e si ha il fegato grasso, comune reperto anatomico nei tisici: ora si accompagna con neoproduzione più o meno avanzata di connettivo, e si ha la descritta cirrosi ipertrofica grassosa. Quest'aumento di connettivo può dipendere qui, come nel fegato da stasi, o da speciali condizioni di vita del bacillo di Koch, o da concause (alcoolismo, infezioni, ecc.), o da ragioni individuali.

Da che deriva la così detta degenerazione grassa? Se il fatto, dimostrato, che una coltura di bacilli di Koch inoculata nel cane per via venosa provoca in pochi giorni una degenerazione grassa pronunciatissima del fegato, lo mettiamo accanto al fatto da noi ripetute volte constatato che i fegati grassi iniettati nelle cavie riproducono la tubercolosi, si ha una spiegazione sufficiente della degenerazione grassa. La non rara presenza di tubercoli in cotali fegati depone nello stesso senso.

I bacilli di Koch esercitano un'azione dannosa sulle cellule epatiche. Possiamo considerarla analoga al Ph per la rassomiglianza delle lesioni corrispondenti. Secondo i moderni concetti sulla degenerazione grassa, i bacilli provocherebbero un'alterazione degenerativa (autolitica) delle cellule, alla quale seguirebbe la infiltrazione di grasso.

Ma come i bacilli arrivano al fegato?

Non è impossibile, ma è assai poco probabile, che vi pervengano per i vasi sanguigni dall'intestino quando gli sputi sono ingoiati, poichè sogliono mancare, e nei casi nostri mancavano, lesioni del tubo intestinale; ancor meno probabile sembra che vi possano arrivare a ritroso per le sopraepatiche.

La via più semplice, quella che battono i germi ordinari, è la grande circolazione.

Resta finalmente il quesito, se di fatto nella tubercolosi polmonare passino nel sangue i germi specifici. Per la tubercolosi miliare ciò viene ammesso da tutti. Ma esperienze recenti di Jousset da un canto e di Bezançon, Griffon e Philibert dall'altro, hanno dimostrato che possono trovarsi nel sangue, anche nelle forme subacute e croniche. Da qualche tempo ho iniziato ricerche in proposito modificando i procedimenti degli autori: ma nulla posso ancora concludere dalle mie ricerche. Il passaggio dei germi nel sangue non dev'essere continuo e costante: si verifica probabilmente a periodi.

I bacilli di Koch si dipartono dai tessuti ove sono annidati, specialmente dalle glandole linfatiche e arrivano al sangue. Con tali setticemie intercorrenti si spiegano talune febbri violente accessionali, spesso accompagnate con fenomeni a carico del sistema nervoso, che intervengono nei vari periodi della tubercolosi polmonare, quando nè l'esame del polmone nè quello degli altri visceri ne rende ragione.

Così dovrebbero interpetrarsi talune delle febbri dette *pretubercolari*; talune febbri alte ed irregolari dopo le emottisi, ecc. Con questo meccanismo, che è tutt'altro che ipotetico, ma basa su alcuni dati di fatto sicuri e s'appoggia su dati clinici molto probabili, si può interpretare bene una parte del grande e complesso fenomeno biologico che è rappresentato dalla tubercolosi e specialmente dalla tubercolosi polmonare (certe localizzazioni ossee dopo traumi, ecc.). È evidente per contro che se l'organismo è disposto a subire i danni del bacillo di Koch, la setticoemia dà luogo ai quadri della tubercolosi miliare.

Adunque, nell'evoluzione ordinaria della tubercolosi polmonare le cose andrebbero così:

Quando i bacilli si sono installati negli organi, di tempo in tempo, sotto la influenza di particolari condizioni (traumi o sforzi, emozioni intense, vita di dolore o di stenti, mestruazioni, gravidanza, ecc.) o anche nelle condizioni abituali di esistenza, un certo numero di germi emigra nel sangue. L'organismo del tubercoloso gode per lo più d'un'immunizzazione più o meno valida di fronte ai germi; a seconda di essa, reagisce più o meno violentemente all'invasione parassitaria; i bacilli sono in gran parte distrutti, e solo in parte e difficilmente si localizzano; dopo i polmoni si fermano a preferenza nel fegato, quindi, subordinatamente, nella milza, nell'encefalo, ecc.

In situ, i bacilli dànno alterazioni varie a seconda dei tessuti: nel fegato possono dar luogo a tubercoli, ma riescono prevalentemente tossici e provocano degenerazioni cellulari, che portano all'atrofia, alla necrosi o preparano l'infiltrazione grassa.

Il fegato poteva essere prima più o meno leso dalla stasi o alterato per l'azione ripetuta dell'alcool o anche per causa delle tossine che vi sono pervenute dall'intestino; poteva essere più o meno ereditariamente predisposto alle neoproduzioni connettivali. Da ciò nascono le varie lesioni riscontrate (vedi sopra).

Adunque le lesioni epatiche dipendono dall'intensità e dal numero delle cariche infettive e insieme dalle precedenti condizioni del fegato e dalle predisposizioni individuali.

Ciò che governa la funzionalità del fegato è in fin de' conti la cellula epatica; ed essa è direttamente attaccata dalla tubercolosi. Quando l'elemento cellulare del fegato si altera e degenera in toto, crolla l'arco di volta che sorregge tutto il processo nutritivo. E rovinano le resistenze organiche all'infezione e precipitano tutti i processi del metabolismo organico. Viene, in breve tempo, la consunzione e la cachessia.

Per uno di quei circoli viziosi che sono in patologia tanto più tenaci e pericolosi quanto più complessi e importanti erano nello stato fisiologico i compensi, il fegato che ha servito da organo protettivo diviene causa di danni.

Nella tubercolosi polmonare i disordini gastro-intestinali, i disturbi della funzionalità epatica, e finalmente quelli del rene segnano quasi le tappe della malattia.

Si comprende a pieno l'aforisma che i tisici sopportano bene la malattia fin che mangiano. Dall'esame accurato dello stato e della funzionalità del fegato si possono trarre norme utilissime nell'adattare la alimentazione a ciascun tisico, rifiutando di obbedire al preconcetto, al superficialmente teorico, e non di raro dannoso, canone dell'iperalimentazione.

Io non voglio già con ciò dire che nel rapporto tra queste, dirò così, minuscole setticemie tubercolari e le lesioni epatiche si compendi il processo della tubercolosi polmonare.

Certamente la vita del bacillo in contatto con l'aria, la mobilità continua del parenchima polmonare, e la ricchezza di esso in vasi sanguigni; lo stato di intossicazione di origine locale, l'associazione di altri germi patogeni al bacillo della tubercolosi, la deglutizione degli escreati con le conseguenze locali e generali, le lesioni che subiscono altri organi per le tossine tubercolari o per le localizzazioni del bacillo di Koch; infine le condizioni del soggetto (ereditariamente vergine da manifestazioni tubercolari; nato di genitori tisici; già guarito da precedenti attacchi tubercolari o no), il sesso, l'età, le abitudini, i suoi mezzi di fortuna, il sito in cui vive, le sue forze digestive, sono altrettanti coefficienti da cui è regolata l'evoluzione della tubercolosi.

Mi preme però notare come la degenerazione grassa del fegato che è una lesione comunissima, banale per gli anatomo-patologi, nei morti di tubercolosi, non abbia finora richiamato abbastanza l'attenzione dei clinici.

Se occorrono ancora nuovi studi per fissare definitivamente il meccanismo delle sue lesioni, la loro esatta portata, a me basta per ora aver messo in rilievo la grande importanza semeiologica delle alterazioni delle urine, la cui valutazione non potrà mai più trascurarsi nello esaminare le ragioni del vario decorso della tubercolosi polmonare.

Le ricerche e le considerazioni che precedono portano inoltre alla conclusione più generale che la tubercolosi polmonare, anche dal punto di vista clinico, lungi dall'essere un processo morboso bene conosciuto, come potrebbe pensarsi dai modi schematici con cui se ne parla e dalle cure stereotipate, con cui molti praticanti si sbrigano dei malati, è una malattia il cui studio va ripreso con ricerche esatte e con larga copia di osservazioni.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretto dal Prof. A. RIVA
(Sezione di chimica-clinica. Prof. L. ZOJA)

Sulle condizioni del dótto pancreatico in alcune itterizie e specialmente nella catarrale

del dottor ANDREA BORRI, assistente volontario.

La parte importantissima che il succo pancreatico ha nel processo di digestione dei grassi serve assai bene per conoscere quando la ghiandola funziona e quando no. Tuttavia, per avere un sicuro controllo, bisogna distinguere nettamente quale parte spetti al pancreas, quale al fegato e quale alla mucosa intestinale in questo processo di digestione.

Le idee in proposito furono lungamente dubbie e confuse, però mercè gli studi di E. Blank, Martinotti, De-Dominicis, Heidenheim, Wil, Percwoznikoff, Munk, Rosenstein, Zoja, Voit ed altri, si è potuto arrivare a dati abbastanza sicuri e positivi. Io nel corso di queste mie ricerche ho avuto la fortuna di poter seguire tre casi che riporto per i primi, in due dei quali la occlusione del pancreatico, nel terzo quella del coledoco, potevano ritenersi come sicure. Sicchè ho potuto portare oltre che un piccolo contributo alle conoscenze dell'azione del succo pancreatico sui grassi, anche un controllo alle mie ricerche, e stabilire con maggiore sicurezza dall'esame dei grassi, quando il pancreatico poteva ritenersi pervio e quando no.

Gli studi più moderni ammettono che il pancreas possieda come sue prime qualità il potere di saponificare i grassi per opera della steapsina, di emulsionarli, e secondariamente quello di trasformarli in saponi (E. Blank, F. Muller, Zoja, E. A. Cavazzani). La bile agisce come succo alcalino primieramente, quindi salifica gli acidi grassi (già liberi per l'azione del succo pancreatico) e li trasforma in saponi neutri di potassio e specialmente di sodio, e in seconda linea emulsiona e favorisce la saponificazione, ma in modeste proporzioni. Indubbia pure è la compartecipazione del succo enterico (Martinotti, Boccardi, Cavazzani) e della flora batterica intestinale al processo di scissione e di salificazione, tanto è vero che si ha scissione e formazione di saponi anche a bile ed a succo pancreatico assenti.

Dalla conoscenza, quantunque non completa di questi fatti, e da ricerche chimico-istologiche si può anche ritenere che il grasso è solo ed unicamente assorbito dalla cellula epiteliale dell'intestino (R. Heidenheim) sotto forma di sapone neutro, come sostiene Zoja, e Luciani ammette nel suo trattato, il quale grasso neutro si scompone nuovamente lasciando l'alcali in libertà, per ricombi-

narsi (1) alla glicerina e ritornare allo stato di grasso neutro (Rosenstein, Munk, Minkowscki, Percwoznikoff).

I limiti normali di eliminazione del grasso per le feci sono molto oscillanti e dipendono da una infinità di circostanze. Prima la quantità e qualità dei grassi (è noto che un grasso è tanto più facilmente assorbibile quanto più basso è il suo punto di fusione) (Koenig e Kraus). L'assorbimento varia secondo il rapporto fra la quantità di grasso e gli altri componenti della alimentazione; così avendosi una grande quantità di idrati di carbonio e di albuminoidi, ed avendosi una scarsa quantità di grasso, la maggior parte di questo passa inassorbito. Molta influenza sulla eliminazione del grasso ha la presenza di materiale indigesto nell'intestino. Oltre a ciò non è ad escludersi la possibilità che lo stesso epitelio intestinale elimini del grasso (Löwin), fatto confermato anche da Voit e da Müller. Per tutto questo non è a meravigliarsi se nella tabella di C. Von Noorden riportata dal Zoja coll'aggiunta dei dati di Albertoni, Novi e Manfredi sul potere assorbente dell'organismo pei grassi, troviamo dei dati alquanto disparati.

Ad ogni modo ammettendo con Von Noorden che un vitto normale debba contenere 25-40 gm. di grasso al giorno, e che già sia eccessivamente grasso quello che arriva a 80-100 gm., la eliminazione normale arriva al 10-15 per cento per quanto si riferisce al grasso in totalità. La composizione normale del grasso nelle feci a vitto ordinario è poco studiata. Secondo Müller il quale la studiò in un individuo che si nutriva di pane e di latte, si dovrebbero avere su 100 parti di grasso eliminato 24.8 di grasso neutro, 25.3 di acidi grassi e 49.7 di acidi grassi dai saponi. Io non riterrò come assolute queste cifre, tanto più che quantunque abbondantemente lattea, la dieta dei miei ammalati era alquanto diversa; mi riferirò a questi dati con una certa larghezza ed approssimazione.

***

Riporto per primi due casi di itterizia da neoplasie nei quali la chiusura del pancreatico non può esser messa in dubbio.

Caso I. — C. F. di 51 anni, Pannochia (Parma).
Ricoverato in clinica, vi rimane dal 13 gennaio al 1° aprile 1903.
All'autopsia si rileva un cancro della papilla con infiltrazione alle ghiandole retroperitoneali. Fegato e pancreas intatti. Enorme distensione ed ipertrofia dei dotti pancreatici, sì da denotare un forte e prolungato ostacolo al deflusso del liquido. Ipertrofia pure del coledoco.
1° Esame (22 gennaio).
Feci umide delle 24 ore = gm. 284; essiccate si riducono a gm. 53.9.
Stercobilina stria limite visibile a 1 centimetro di spesso e diluita 1/45.
Azoto = gm. 2.29017.

(1) Per provare il potere sintetico della cellula epiteliale, Munk e Rosenstein fecero un genialissimo esperimento riportato anche nel lavoro del prof Zoja. In un caso di fistola chilosa in una donna il chilo dopo 2-3 ore da un pasto grasso, era lattescente, conteneva il 47 per cento di grasso; dando col cibo dello spermaceti ne fu emesso il 15 per cento in 13 ore, ma non sotto forma di spermaceti, bensì sotto quella di tripalmitina; e ciò dimostra che avvenne una scissione dell'etere in alcool cetilico ed acido palmitico, e che questo prima di arrivare al chilo aveva riformato un etere colla glicerina (la tripalmitina). Similmente dando etere oleico-amilico, se ne trovò il 30 per cento nel chilo, ma sotto forma di oleina, e di acido oleico.

Acidi grassi e grasso neutro = gm. 32. 573.
Acidi grassi = gm. 4. 8234.
Acidi grassi dai saponi = gm. 3. 2104.
2° Esame (12 febbraio), dopo la somministrazione di 50 gm. di burro.
Feci umide delle 24 ore = gm. 1200; essiccate si riducono a gm. 163. 2.
Azoto = gm 11. 489.
Stercobilina stria limite visibile a 1 centimetro di spessore diluita 1/80.
Acidi grassi e grasso neutro = gm. 94. 2839.
Acidi grassi = gm. 1. 0624.
Acidi grassi dai saponi = gm. 8. 08171.

Caso II. — I. G. 18 anni, sarta, di Parma.
Fu degente alla 1 Divisione medica dell'ospedale per circa 3 mesi, e fu ad intervalli itterica. Morì il 25 aprile. All'autopsia si riscontrò una grossa ulcera, d'aspetto carcinomatoso, al ventricolo, con enorme infiltrazione delle ghiandole retroperitoneali; il processo neoplastico aveva invaso pure la regione della papilla. Il pancreas era solo qua e là leggermente infiltrato. Il Wirsunghiano pervio: però notavasi fortissima ectasia e ipertrofia dei dotti pancreatici; il fegato completamente rispettato, stasi biliare.
15 marzo.
Feci umide delle 24 ore = gm. 170; essiccate si riducono a gm. 27. 2.
Stercobilina stria limite visibile a 1 centimetro, con diluizione al 1/108.
Azoto = gm. 15. 0864.
Acidi grassi e grasso neutro = gm. 9. 97.
Acidi grassi = gm. 3. 529.
Grasso dei saponi = gm. 1. 1392.

Consideriamo per ora questi due casi nei quali l'occlusione del pancreatico non può essere messa in dubbio in seguito ai reperti anatomo-patologici.

Anzitutto ci colpisce la enorme dispepsia per i grassi, tale, che essi formano oltre i due terzi in peso delle feci totali essiccate. La massima parte del grasso è sotto forma di grasso neutro, e così doveva essere realmente, perchè se è vero che il pancreas ha per sua precipua azione la saponificazione, questa non si è potuta effettuare.

Gli acidi grassi ora sono scarsissimi, quasi nulli (come nel 2° saggio del 1° caso), ora relativamente un po' meno scarsi (2° caso). Sempre sono scarsissimi gli acidi grassi dai saponi.

Se è vero che la bile emulsiona e saponifica, ma sopratutto salifica gli acidi grassi, e se veramente la saponificazione fosse avvenuta per opera del pancreatico nel duodeno, gli acidi grassi avrebbero trovato quivi quel poco di bile che ancora fluiva, come dimostra l'esame della stercobilina, ed avrebbero dovuto salificarsi; ma ciò non è avvenuto. Quindi trovando nel secondo caso gm. 3. 5 di acidi grassi sopra 6. 45 di grasso neutro colla stria limite della stercobilina, visibile colla diluizione di 1/108, è segno evidente che quel poco di saponificazione si è fatta solo in basso, e questo per opera dei microrganismi, perchè se fosse avvenuta in alto, nel duodeno, la bile avrebbe trasformato in sali questi acidi grassi, e sarebbe maggiore il tasso dei saponi. Si noti la grande azoturia che si presenta sempre allorquando il pancreas non funziona (Zoja).

In una parola, in ambedue questi casi in cui abbiamo fortissime ragioni per credere impervio il pancreatico, non si è avuto saponificazione, e quindi il grasso è presso che totalmente eliminato senza essere assorbito. Questi fatti avvalorano

la teoria sull'azione eminentemente saponificante del succo pancreatico, ed ogni qual volta troveremo abbondanza grande di grasso neutro e scarsezza di saponi, oppure anche discreta quantità di acidi grassi essendo il coledoco pervio, potremo con tutta probabilità e ragionevolezza credere alla occlusione del pancreatico.

Il caso seguente è pure interessante perchè si tratta di un ittero cronico (datava da 4 mesi); alla autopsia si trovò occlusione del coledoco per briglia cicatriziale; non si è potuto sapere del pancreatico. Gli esami di questo furono praticati anche dal prof. Zoja.

1° Esame 22 febbraio.
Feci saponacee, traccie minime di bilinogeno.
195 gm. di feci umide, essiccate danno gm. 37.
Azoto = gm. 1. 2017.
Grassi neutri e acidi grassi = gm. 12 95.
Acidi grassi = gm. 7. 238.
Grasso dai saponi = gm. 3. 49.
2° Esame 19 maggio.
21 gm. di feci umide si riducono a gm. 6. 3.
Azoto = gm. 0. 17955.
Acidi grassi e neutri = gm. 2. 98.
Acidi grassi = gm. 2. 38.
Grasso dai saponi = gm. 1. 28.

Ambedue le volte abbiamo trovato notevole quantità di acidi grassi e molto scarsa quella dei saponi. Il pancreatico avrebbe potuto essere pervio perchè la saponificazione si compieva, ma per la scarsità di alcali non avveniva che incompletamente la salificazione.

Quando è solo la bile che manca, si ha ugualmente la saponificazione per opera del succo pancreatico, come hanno dimostrato anche gli studi chimici del contenuto del duodeno e gli esami microscopici del contenuto intestinale fatti a varie altezze da Müller, ma essa non è così energica come di solito mancando l'azione favorevole della bile.

* * *

Ora faccio seguire le ricerche sopra 6 casi di itterizia catarrale.

Caso I. — B..... S....., 18 anni, bustaia (Parma), viene curata a domicilio. Il 17 maggio è itterica da 4 giorni (l'itterizia durò 12 giorni).
Feci emesse nelle 24 ore = gm. 226; essiccate si riducono a gm. 58. 3.
Stercobilina. Stria limite visibile ad un cm. diluita all'80mo
Azoto = gm. 6. 6333.
Acidi grassi e grasso neutro = gm. 23. 79.
Acidi grassi = gm. 10. 63.
Acidi grassi dai saponi = gm 5. 23.

Caso II. — P..... F...., 31 anni, calzolaio, Parma (itterizia catarrale). Data dal 9 aprile.
Feci emesse nelle 24 ore = gm. 340; essiccate si riducono a gm. 60. 2.
Azoto = gm. 4. 8153.
Stercobilina. Stria limite visibile a 1 cm. diluita al 30mo.
Grasso neutro e acidi grassi = gm. 27. 264.
Acidi grassi = gm. 1. 544.
Acidi grassi dai saponi = gm. 3. 185.

Caso III. — C..... C....., 26 anni, gravida nel 5° mese.
Feci ottenute con un clistere di acqua = gm. 1049; essiccate si riducono a gm. 85. 91.
Azoto = gm. 8.63501.
Stercobilina Stria limite visibile a 1 cm. diluita all'80mo.
Grassi neutri e acidi grassi = gm. 22. 9.
Acidi grassi = gm. 9 34.
Acidi grassi dai saponi = gm. 8. 42.

Caso IV. — Z..... L.... (L. D.). Ittero semplice.
10 marzo. 93 gm. di feci umide si riducono a 27 gm. di feci secche.
Non bilina.
Azoto = gm. 0. 9876.
Grasso neutro ed acidi grassi = gm. 9. 958.
Acidi grassi = gm. 2. 0234.
Acidi grassi dai saponi = gm. 10. 29.
Altro saggio del medesimo in via di guarigione 20 marzo.
Feci umide a essiccare = gm. 95 si riducono essiccate a gm. 27.
Stercobilina. Stria limite visibile a 1 cm. con diluizione al 60mo.
Grasso neutro e acidi grassi = gm. 2. 515.
Acidi grassi dai saponi = gm. 1.146

Caso V. — A..... B....., 24 anni, massaia.
(Itterizia catarrale semplice).
1° aprile. Feci umide delle 24 ore gm. 428; essiccate si riducono a gm. 80. 9.
Stercobilina. Stria limite visibile ad 1 cm. con diluizione ad un 30mo.
Grasso neutro ed acidi grassi = gm. 29. 4281.
Acidi grassi = gm. 3. 0141.
Acidi grassi dai saponi = gm. 2. 1486.

Caso VI. — N..... 13. Itterizia catarrale.
Feci umide gm. 176, si riducono essiccate a gm. 52.
Azoto = gm. 1. 59432.
Non si potè calcolare la bilina per un accidente di laboratorio.
Grasso neutro ed acidi grassi = gm. 22. 9041.
Acidi grassi = gm. 6. 2531.
Acidi grassi dai saponi = gm. 7. 04.

In tutti si nota la quantità enorme di grasso neutro sopra 100 parti di materiale grasso eliminato, fatto che di per sè solo ci autorizza a ritenere l'abolizione della funzione pancreatica; questa poi è confermata anche dalla scarsità del grasso dai saponi, e dalla grande eliminazione di azoto.

In alcuni casi, come nel 1° e nel 3°, vi sono relativamente abbondanti gli acidi grassi; e ciò come nel 2° caso di itterizia da carcinoma riportato da principio, potrebbe far pensare ad una saponificazione per opera del succo pancreatico.

Notiamo però subito che appunto in questi il coledoco era discretamente pervio. Possiamo quindi ritenere che nel duodeno non vi fu saponificazione, perchè se vi fosse stata avremmo pure avuto come già dissi una adeguata salificazione da parte della bile.

Perciò la quantità grande di grasso neutro, la presenza di acidi grassi a coledoco discretamente pervio, e come conseguenza, la scarsità di grasso dai saponi, l'azoturia sono fatti che provano come la saponificazione non è avvenuta, o per lo meno non nel duodeno, *e che quindi il Wirsunghiano non era pervio.*

*
* *

Che nelle forme di itterizia catarrale semplice si avesse anche prima la convinzione della simultanea, completa o parziale occlusione del pancreatico è cosa logica e naturale; tanto più quando si pensi alla anatomia di quella regione, alla topografia dei due sbocchi, ed alla facilità che al processo infiammatorio partecipino ambedue le mucose di canali tanto vicini e tanto uniti nel loro processo funzionale. A questo si aggiunge che bile e succo pancreatico arrivano nell'intestino colla medesima pressione.

Già Oser nel suo lavoro sulla steatorrea aveva indirettamente toccato la questione, ed aveva trovato che sopra 72 casi di feci grasse, in 44 il succo pancreatico non fluiva più o in parte nell'intestino.

Tralasciando di parlare della importanza che può avere la conoscenza dell'occlusione pancreatica per la diagnosi di sede dei tumori addominali, parmi (che pure restando nel campo della itterizia catarrale semplice) se ne possano ricavare insigni vantaggi clinici e terapeutici.

Clinicamente non è piccolo vantaggio rendersi conto dell'azione più o meno completa di un organo la cui importanza è tanto grande nell'economia, e il potere attribuire una giusta causa a fatti patologici che altrimenti rimarrebbero inesplicati come, per esempio, il mantenersi della steatorrea non ostante che l'esame della bilina dimostri la pervietà del coledoco. Da ciò si rileva quale importanza possa acquistare l'esame dei grassi nelle feci, esame che non dovrebbe mai andare disgiunto dalle altre ricerche chimico-cliniche sulle funzioni gastro-intestinali.

Dal lato terapeutico l'importanza è notevole pel fatto che generalmente nelle forme di itterizia catarrale non si dà importanza allo stato del pancreas, e la terapia alcalina, senza l'azione del succo pancreatico, per sopperire alla mancanza di bile, è poco efficace; in se stessa perchè gli alcali attraversando lo stomaco, già quivi in parte si combinano; ed anche perchè essendo scarsa la emulsione e la saponificazione, gli alcali non possono che stentatamente e scarsamente combinarsi a formare dei saponi neutri. Quindi il medico, oltre al prescrivere un dietetico povero di grasso (il latte, essendo già di per sè una perfetta emulsione di grasso, viene abbastanza bene assorbito anche senza pancreas), dovrà tener conto di questi fatti, e la somministrazione di pancreas fresco o di pancreatina trova quivi la sua piena e razionale applicazione.

La soppressione del grasso è certo il migliore dei provvedimenti, necessario assolutamente qualora l'esame della bilina dimostri l'occlusione completa anche del coledoco; che se il coledoco è ancora discretamente pervio, la cura alcalina, contemporanea alla somministrazione di pancreas potrà rendere possibile ancora un discreto assorbimento del grasso.

Prima di porre termine alla esposizione di queste ricerche debbo aggiungere che ho praticato alcuni esami anche sopra due individui affetti da itterizia per angiocolite radicolare. In ambedue, e in uno massimamente ha riscontrato tutti i dati per ritenere completa l'occlusione del pancreatico, perchè dopo la sommi-

nistrazione di 50 gr. di burro sopra gr. 139 di feci secche ho ottenuto gr. 70,64 di grasso neutro; solo 1. 1136 di acidi grassi e 7. 8 di acidi grassi dai saponi (molto scarsa la bilina). Nell'altro caso questi risultati erano un po' meno precisi.

Sarebbe certo molto arrischiato tirare da ciò delle conclusioni, credo però che proseguendo in queste ricerche non sarebbe difficile dimostrare che anche nelle forme infiammatorie radicolari del fegato, la mucosa dei dotti pancreatici partecipa essa pure soventi al processo flogistico, ed unitamente alla ritenzione di bile, vi possa essere anche ritenzione di succo pancreatico.

Ricordo che nella cirrosi epatica si sono trovate lesioni anatomo-patologiche notevoli anche nel pancreas.

BIBLIOGRAFIA.

MARTINOTTI. *Sull'estirpazione del pancreas.* Giorn. Accad. med. Torino, 1888.

IDEM. *Sui fenomemi consecutivi alla estirpazione totale e parziale del pancreas.* Giorn. Accad. med. Torino, 1888.

DE DOMINICIS. *Legatura del dótto Wirsunghiano, ecc. ecc.* Atti Congresso med. internazionale (Med. int.), III.

IDEM. *Malattie del pancreas.* Trattato italiano di patologia e terapia medica di Cantani e Maragliano.

HEIDENHEIM. *R. Beiträge zur Histologie und Physiol. der Dunndarmschleimhaut.* Pflüger's Arch. 43, 1888.

L. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Società Editrice libraria. Milano, 1901.

PERCWOZNIKOFF A. *Zur Frage der Synthese des Fettes.* Cbl. f. med. Wiss. Orig. Mitt., 1876.

MUNK I. *Ueber die Wirkungen der Seifen im Thierkörper.* Arch. f. Anat. und Physiol. Suppl. H., 1890.

IDEM. *Ueber Resorption von Fetten im festen Fettsäuren nach Ausschluss der Galle von Darmkanal.* Virchow's Arch., 1890.

ZOIA L. *Contributo allo studio della dispepsia per il grasso.* Note cliniche, ecc. ecc. Morgagni, n. 11 del 1898 e n. 1 del 1899.

IDEM. *A proposito della presenza di saponi acidi nelle feci.* Arch. per le scienze mediche, XIX, n. 3.

VOIT. *Ueber die Bedeutung d. Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal* (Hirsch's Jahresb. f. 1882, 1.

ZOIA L. *Sulla diagnosi di occlusione del dótto coledoco e pancreatico.* La Clin. med. ital., 1898.

MÜLLER F. *Untersuchungen über Ikterus.* Z. f. klin. Med., XII, 1898.

CAVAZZANI A. ed E. *Le funzioni del pancreas ed i loro rapporti colla patogenesi del diabete.* Venezia, Nodara, 1892.

IDEM. *Ulteriore contributo allo studio delle alterazioni consecutive alla estirpazione del pancreas.* Arch. ital. di clin. med., 1893.

MARTINOTTI. *Sui fenomeni consecutivi alla estirpazione totale e parziale del pancreas.* Giorn. Accad. med. Torino, 1888.

BOCCARDI S. *Sur les altérations anat. consécutives à l'exportation du pancréas chez les chiens.* Arch. ital. di biolog., XVI, 1891.

MUNK e ROSENSTEIN. *Ueber Darmresorption nach Beobacht. an einer Limph. (Chylus) Fistel beim Mensche.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1890.

MUNK J. *Ueber die Wirkungen d. Fettsäuren und Seifen im Thierkorper.* Cbl. 1889.

MINKOWSKI.. *Zur Lehre von d. Fettresorption.* Berlin. klin. Wochenschr., 1800.

LEVIN I. *Ueber den Einfluss der Galle und des Pancreassaftes auf die Fettresorption im Dünndarm.* Pflüger's Arch., 1896.

VON NOORDEN C. *Lehrbuch d. Pathologie des Stoffwechsel.* Berlin, 1893.

ALBERTONI P. e STEFANI. *Manuale di fisiologia umana.* 1894.

RIVA A. *Semejologia del contenuto urobilinico dell'intestino.* Arch. ital. di clin. med., 1896.

MÜLLER F. *Ueber Nahrungsresorption bei einigen Krank.* Verhandl. d. Congr. d. inn. Med. Hirsch's Jahrb., 1887.

OSER L. *Die Erkrankungen des Pankreas.* Spec. Pathol. und. Therap. V. H. NOTHNAGEL, VIII Bd., 16 Theil, Wien.

III.

Le alterazioni e gli aneurismi dell'arteria polmonare - Casuistica propria - Un caso singolare di aneurisma dissecante del tronco unico di tale arteria apertosi nel pericardio.

Studio clinico ed anatomo-patologico del dottore GIORDANO VINCENZO

settore nell'Istituto di anatomia patologica e sanitario negli ospedali civili di Genova.

Le alterazioni dell'arteria polmonare sono rare e perciò poco conosciute. Per questa doppia ragione spesso accadeva che se ne trascurasse la ricerca nelle autopsie cadaveriche o tutt'al più gli anatomici si limitavano alla sezione delle grosse diramazioni di tale arteria.

Dopo gli studi del Virchow sulla embolia, l'esame dei rami della polmonare si incominciò a fare con maggior frequenza, ma più per la ricerca degli emboli anzichè collo scopo di scoprire le alterazioni morbose che per avventura potessero trovarvisi.

Nelle malattie croniche dei polmoni si incontrano sovente nelle divisioni dell'arteria polmonare guasti più o meno estesi a seconda della gravità e della estensione di quelli esistenti nel parenchima degli organi respiratorî.

Così, nelle polmoniti croniche con forte iperplasia del connettivo interstiziale, nelle pneumoconiosi ed induramenti polmonari, non è raro di trovare le pareti dei rami dell'arteria polmonare ingrossate, fibrose, con restringimenti e talvolta colla obliterazione del loro lume; come pure non è infrequente di constatare la ectasia delle diramazioni di questa medesima arteria in tutte quelle condizioni morbose nelle quali il sangue incontra una difficoltà a passare attraverso la rete capillare. Nella tubercolosi le alterazioni dei rami piccoli di quest'arteria sono frequentissime e consistono in processi endo-, meso- e periarteritici con trombosi e talvolta con dilatazione del lume di tali vasi; non è nemmeno infrequente l'arterite tubercolare con noduli specifici, ulcerazione e irruzione nel sangue di

bacteri cui segue la tubercolosi generale acuta. Nelle pareti delle caverne tubercolari si incontrano non raramente degli aneurismi miliarici, e nelle briglie che attraversano tali cavità morbose, unitamente a bronchi più o meno gravemente alterati, dei rami arteriosi sclerosati, obliterati ed anco ridotti a cordoncini fibrosi.

Nella sifilide polmonare e nelle gomme dei polmoni le alterazioni dell'arteria polmonare sono costanti e di speciale carattere, assumendo la forma dell'endoarterite obliterante.

Ma non è su tali alterazioni che specialmente voglio fermarmi, quanto su quelle che accadono nelle forti stasi che datano da lungo tempo e che specialmente seguono a malattie croniche del cuore sinistro, tanto più nella stenosi mitralica, come pure in quelle che per eccezione rivestono le sembianze di un processo morboso protopatico del sistema arterioso della polmonare.

In questo secondo caso l'alterazione cardiaca può anco mancare, sebbene per i fenomeni morbosi saremmo indotti ad ammetterla, oppure insorge secondariamente in seguito all'aumentata pressione sanguigna, nel diametro trasverso di tale arteria.

Intorno a questi ultimi fatti giova confessare che le nostre nozioni non sono troppo precise e pare in ogni modo che vi abbia influenza l'eredità, oppure la lesione primaria è riposta in disordini del sistema nervoso càrdiaco.

Comunque però piaccia di pensare intorno alla rarità di tali casi, essi sono per il medico pratico di un valore che a nessuno può sfuggire e che rendono di attualità il soggetto che ho preso a trattare.

Come già il Rattone avèva osservato, io pure in individui da lungo tempo cardiopatici per grave stenosi mitralica ad un esame anatomico minuto notai più di una volta un marcato restringimento dei piccoli rami dell'arteria polmonare accompagnato da ingrossamento delle loro pareti, talora invece un opacamento dell'intima con qualche macchia giallastra d'ateroma a forma di piccole aiuole poco rilevate, oppure dilatazione e varicosità dei capillari e degenerazione grassa e, fatto rimarchevole, talvolta senza che vi fossero nell'aorta alterazioni analoghe, sebbene l'aorta, come ognuno sa, sia il vaso nel quale tali alterazioni sono frequentissime.

Riguardo alla degenerazione grassa dell'intima dell'arteria polmonare, non solo ho potuto più volte osservarla nella forte e prolungata stasi, ma mi è anche occorso in un caso di leucemia in cui ho osservato dai vasi recisi alla superficie di taglio dei polmoni fuoruscire dei piccoli trombi bianco-giallastri unitamente a scarsa quantità di sangue sciolto, e in questo come nei pezzetti dei coaguli, all'esame microscopico ho potuto ricono-

scere fra mezzo a globuli bianchi in abbondanza e globuli rossi, cellule d'endotelio vasale libere, alcune d'aspetto ialino, senza nucleo, altre con pochi granuli di grasso, col nucleo deformato e granuloso a contorno irregolare; in una parola queste cellule avevano soggiaciuto alla necrobiosi e verosimilmente era a tale alterazione che doveva attribuirsi la trombosi dei vasi polmonari.

Avendo in quest'anno praticata l'autopsia di un tale C. . . G. . . . proveniente dalla clinica medica e morto per avvelenamento acuto da fosforo ho potuto notare punti di degenerazione grassa non solo dell'intima dell'aorta ma anche dell'arteria polmonare che erano appariscenti come placche di aspetto gelatinoso o giallastro, e tale alterazione dell'arteria pulmonare nell'avvelenamento da fosforo credo che non ancora da alcuno sia stata messa in rilievo.

Dell'arterite e dell'ateroma dell'arteria polmonare poco si trova riferito nei trattati di patologia e chi ha portato un buon contributo alla conoscenza di tali alterazioni fu il Rattone il quale per primo raccolse osservazioni di vari autori apportandone molte proprie e delle quali più innanzi farò menzione.

L'ateroma dell'arteria polmonare fu però osservato per primo da Dittrich nella stenosi mitralica, poi da Cruveilhier in un caso in cui era rimasto pervio il foro di Botallo e nel quale oltre all'ateroma erasi formato un aneurisma cilindroide del tronco unico; in seguito Koester lo osservò secondario a processi cronici del polmone, il Friedlaender nella tubercolosi polmonare, Finny nella cirrosi del polmone, mentre l'Oppolzer nella insufficienza e stenosi valvulare verificò la dilatazione dei capillari dell'arteria polmonare e la degenerazione grassa dell'intima.

Rattone in circa 40 casi di stenosi grave della mitrale con consecutiva ipertrofia del cuore destro trovò costantemente l'arterite con placche ateromatose della polmonare e a seconda della gravità della stenosi osservò che corrispondeva l'estensione del processo patologico, riscontrando solo nei casi gravissimi alterazioni della prima porzione o delle grosse diramazioni, mentre nei casi ordinari trovò che il processo ha sede di elezione nelle medie diramazioni ed in ispecie nel punto di biforcazione; i polmoni più volte erano sede di trombosi, di infarti e di emorragie.

Ma oltre che nella stenosi mitralica lo stesso autore osservò l'arterite della polmonare in due casi di pericardite con cuore bovino, in altri due consimili l'arteria polmonare presentava anche delle calcificazioni. Trovò pure l'arterite in un individuo di anni 44 affetto da insufficienza mitralica ed aortica e due volte ancora potè osservarla come conseguente a diffusione di un processo di endocardite vegetante delle valvule sigmoidi della polmonare; in questi due casi il processo era acuto.

In una donna di 24 anni oltre alla endocardite delle valvule sigmoidi trovò pure l'ateroma dei rami della polmonare, ed in una ragazza di anni 20 morta di vaiuolo emorragico osservò numerose placche ateromatose di tutti i rami della polmonare, mentre l'aorta era perfettamente sana e vi era cirrosi epatica.

Finalmente il Rattone potè osservare l'arterite in alcuni casi senza malattie cardiache, sebbene, come ho detto, le alterazioni dell'arteria polmonare siano per lo più legate a stati patologici del cuore.

In questi ultimi casi Koester ed il Friedlaender ne riposero la etiologia in processi patologici cronici dei polmoni non esclusa la tubercolosi, ed il Majet nella adenite cronica delle ghiandule bronchiali vicine per la compressione che esse facevano sui vasi polmonari.

L'interessante osservazione di quest'ultimo autore è citata nel lavoro del Rattone e che brevemente riassumo: si trattava di una donna la quale in vita aveva presentato tutti i sintomi dell'enfisema ed una leggiera emiplegia sinistra che scomparve in qualche giorno e che morì improvvisamente dopo una settimana di osservazione. All'autopsia riscontrò le arterie cerebrali ateromatose ma non obliterate; sopra le valvule sigmoidi vi erano due noduli duri e così pure nella valvula mitrale; nel decorso delle branche secondarie dell'arteria polmonare, framezzo ai gangli dell'ilo del polmone vi erano placche dure di consistenza fibrocartilaginea o calcarea, le tre tonache erano confuse assieme, il calibro ristretto ed angoloso e tale lesione era limitata solo nei punti dove le arterie erano in contatto di masse voluminose ganglionari ed antracotiche.

Wolfram, Klob, Romberg studiarono le alterazioni dell'arteria polmonare non solo dal lato anatomo-patologico, ma misero anco in rilievo la fenomenologia clinica che possono suscitare.

Il primo di questi autori facendo notare come la sclerosi dell'arteria polmonare possa essere causa di dilatazione aneurismatica del tronco principale di essa, ha illustrato il caso di un individuo che in vita aveva presentato tutti i sintomi di una insufficienza e stenosi mitralica, mentre invece all'autopsia scoprì una dilatazione del tronco unico dell'arteria polmonare con diffuse placche ateromasiche fino nei suoi più sottili rami; il cuore destro era colossalmente ingrandito e formava da solo la punta del cuore; l'orecchietta destra aveva la grandezza di un piccolo pugno d'un uomo, il ventricolo destro era dilatato quasi del doppio del normale volume, di contro erano normali le proporzioni della metà sinistra del cuore.

Nell'ammalato osservato da Klob si erano avuti tutti i sintomi della stenosi mitralica, ma all'autopsia si trovarono integri tutti i veli valvulari del cuore; invece i piccoli rami dell'arteria polmonare, tortuosi e di colore

bianco giallognolo, facevano contrasto con il tronco unico e con i grossi rami che apparivano soltanto ectasici.

Che le alterazioni dei piccoli rami dell'arteria polmonare per notevole restringimento che avviene nel lume di essa possano clinicamente dare la fenomenologia di affezioni cardiache gravi e specialmente di vizi mitralici fu pure constatato da Romberg. Questi in un ammalato d'anni 24 senza eredità morbosa che soltanto aveva sofferto di morbillo da bambino e di reumatismo muscolare leggero, morto improvvisamente e che da parecchio tempo prima della morte aveva presentato gravi fatti di stasi, disturbi cardiaci spiccati con dispnea ed intenso colore cianotico delle mucose, all'autopsia potè riscontrare la stasi in tutti gli organi, sclerosi in alto grado dell'arteria polmonare, ectasia del tronco unico di questo e dei suoi rami con enorme ipertrofia della metà destra del cuore specialmente dell'auricula.

I casi che ho succintamente esposti di questi tre ultimi autori ed altri di cui sopra ho fatto cenno dimostrerebbero che si possono anche avere gravi alterazioni dell'arteria polmonare senza apprezzabili o con sproporzionate lesioni cardiache o polmonari, tanto da farci sospettare che esse alterazioni possano essere la conseguenza di un processo morboso esclusivo di questa arteria, tanto più come osserva il Romberg nel suo caso non potremmo riferirci ad una causa generale dannosa di tutto il corpo poichè in esso l'aorta ed i suoi rami erano perfettamente sani e non esistevano nel soggetto malattie costituzionali che anche nella giovane età possono apportare processi di sclerosi. Ma con tutto ciò non dobbiamo ammettere con criteri sicuri un processo morboso particolare primitivo della polmonare e nei casi riferiti sebbene i veli valvulari fossero integri non vennero però fatte indagini minute onde escludere che esistessero condizioni morbose nei polmoni oppure una miocardite od altri processi patologici capaci di produrre un rallentamento grave e duraturo nel piccolo circolo e quindi alterazioni di nutrizione delle pareti vasali.

Riassumo brevemente, a proposito dell'ateroma dell'arteria polmonare, un'interessante storia clinica ed il reperto necroscopico di un'osservazione che ho in quest'anno potuto fare.

C... G... di anni 54, di mestiere facchino, con eredità cardiopatica, sofferse di blenorragia e di infezione tifoide. A 32 anni contrasse un'infezione sifilitica, a 34 sofferse di reumatismo articolare. Dopo questa infezione ebbe un periodo di circa otto anni di relativo benessere e solo verso i 43-45 anni comparvero i primi sintomi di una cardiopatia: incominciò ad avere affanno, dispnea, in seguito a sforzi; comparvero in seguito edemi agli arti inferiori, tosse, vertigini. Tale fenomenologia accen-

tuandosi, riparò in clinica medica nel penultimo giorno dello scorso dicembre, dove gli furono riscontrati fatti ipostatici alle basi polmonari, aumento dei diametri cardiaci, battito della punta nel sesto spazio intercostale un centimetro all'esterno della papillare; impulsi visibili all'epigastrio, alle carotidi, alle succlavie, alle omerali. Polso frequente, celere, ritmico, pieno; soffio in primo tempo alla punta e sul focolaio aortico, doppio soffio del Duroizier alla femorale. Edemi agli arti inferiori, fegato debordante di due dita dall'arco costale, milza all'ascellare media. Nella degenza in clinica, i fatti ipostatici aumentarono e con l'aumento di essi si manifestò anarsarca con fatti gravi di scompenso, cianosi e dispnea intensa; il polso ad onta di ciò si mantenne piuttosto regolare e le pulsazioni non sorpassarono mai il numero di cento al minuto. Le respirazioni 20-40, la quantità media di urina giornaliera 2000 cmc. con densità normale (1015-1017) e contenente traccie di albumina.

L'esame quantitativo, morfologico e dell'emoglobina del sangue fu sempre normale. L'ammalato morì dopo un mese e mezzo di degenza nell'ospedale.

All'esame necroscopico ho trovato un cuore enorme, libero nel pericardio, il cui peso raggiungeva 775 grammi. Il diametro trasverso preso lungo il solco auriculo-ventricolare misurava 11 cm. e la lunghezza dalla punta a questo solco era di 12 cm. Lo spessore del ventricolo sinistro 14 mm., lo spessore del ventricolo destro 9 mm. Alla prova idrostatica l'aorta era insufficiente. L'orificio mitralico lasciava passare tre dita, i bordi liberi delle sigmoidi aortiche e delle valvole mitraliche calcificate retratti, deformati. L'aorta ectasica al suo inizio era fortemente calcificata ed in qualche punto si osservavano delle emorragie sottoendoteliali. Quello che è più di interessante è che grosse placche ateromasiche si osservavano pure sull'arteria polmonare nel punto di biforcazione e che di esse ne ho potuto osservare anche nei piccoli rami fino dove ho potuto seguire col taglio delle forbici. I rami della polmonare erano ancora ispessiti, tortuosi, ectasici. I polmoni presentavano le note del polmone cardiaco.

L'arterite sclerotica con o senza ateroma, primaria o secondaria a malattie del cuore sinistro, quando è estesa ha per effetto un aumento della pressione sanguigna in tutti i rami di quest'arteria, e più specialmente nel tronco unico della stessa, il quale può dilatarsi o formarsi un vero aneurisma.

Però l'aneurisma dell'arteria polmonare è assai raro, tanto è vero che nella maggior parte dei trattati appena ne è fatto cenno e i più si limitano a riportare la vecchia statistica del Crisp, nella quale su 551 casi di aneurisma raccolti due soli appartenevano all'arteria polmonare ed erano dei rami di essa, e non basta a produrlo l'aumento in essa della

pressione del sangue, ma occorre ancora che le sue pareti sieno più o meno gravemente alterate dalla flogosi sclerosante.

Ora, questa seconda condizione è ancora rara, e ciò dipende forse dalla speciale tessitura delle pareti di quest'arteria nonchè dalla speciale funzione della stessa. Difatti, l'arteria polmonare funge da vena e le sue pareti sono deboli e scarsamente provviste di vasi nutritizi fatto confronto con le grosse arterie e in particolare coll'aorta con la quale più si assomiglia in rapporto al diametro; pare quindi che la maggior quantità dei vasi Vasorum e il sangue ricco di gas acido carbonico, la esponga meno alla infiammazione cronica delle sue pareti, e conseguentemente mancando questa condizione morbosa, anche l'aneurisma debba in essa formarsi raramente, sebbene vada soggetta ad aumenti notevoli della pressione sanguigna, come succede nelle affezioni croniche degli orifici ed apparecchi valvulari del cuore sinistro.

Gli aneurismi dell'arteria polmonare si possono dividere in aneurismi dei rami i quali sono discretamente frequenti ed aneurismi del tronco unico i quali sono rarissimi.

Gli aneurismi dei rami si trovano per lo più associati alla tubercolosi polmonare. Nel trattato di patologia medica di Y. Franck è riferita la prima osservazione di un aneurisma dei rami della polmonare rottosi in una caverna e si deve a Gilibert e ad Haen.

Da allora passò molto tempo senza che altre osservazioni venissero fatte, tanto che Laennec nel suo *Traité de l'auscultation* scriveva:

« Il n'est pas impossible, qu'un aneurisme d'un des rameaux de l' artère pulmonaire, ou du moin des veines, se développe et donne lieu à une hémorrhagie, quoiqu'il n'existe, au moins à ma connaissance, aucun fait bien décrit de ce genre », ma in seguito venivano fatte osservazioni da Heat e poi da Peacok alla Società di patologia di Londra e nel 1871 Powell ne comunicava alla stessa Società quindici casi da lui osservati.

Ben presto le osservazioni si moltiplicarono e nei *Bulletins de la Société anatomique* ne troviamo molte ed interessanti descritte negli anni 1873-1876 da MM. Sevestre, Lepine, Rendu, Lionville, Homolle, Charcot, Trélat, Parrot ed altri.

L'infezione tubercolare ed il processo ulcerativo sono le cause principali che ne favoriscono lo sviluppo.

Da Rokintansky venne attribuita la formazione degli aneurismi nelle caverne polmonari alla denudazione dei vasi che sono contenuti in esse e che talvolta riscontriamo attraversarle come cordoni. Altre volte invece i piccoli rami dell'arteria polmonare che scorrono nelle pareti delle piccole caverne trovandosi a contatto del pus possono infiammarsi, la flogosi

allora principia dalla scittizia la quale finisce per rimanere in certi punti distrutta, le altre tuniche si infiammano ed il vaso non potendo più resistere alla pressione sanguigna si sfianca, diventa ectasico o propriamente aneurismatico. Ma quest'ultima causa come quella invocata dal Rokintansky non sono uniche e sufficienti poichè nel mentre le caverne polmonari sono un fatto comunissimo a riscontrarsi, non lo sono gli aneurismi in esse, quindi non è tanto il processo ulcerativo che distruggendo il parenchima denuda il vaso lasciandolo sotto maggiore pressione, nè il pus che per il lungo contatto può alterare la scittizia, che favoriscono lo sviluppo dell'aneurisma, quanto il processo di endo e periarterite che induce l'infezione specifica ed a cui diedero per primi grande importanza Cornil e Debove. Talora tutti questi fattori possono mancare ed in questi casi bisogna invocare una cedevolezza congenita: tale sarebbe un caso descritto da Kzyszkowski in cui esistevano aneurismi multipli dei rami dell'arteria polmonare, senza che vi fossero alterazioni gravi ed apprezzabili del vaso.

Ma più che degli aneurismi dei rami dell'arteria polmonare i quali, come ho detto, già da molti e specialmente dal Cornet furono molto bene studiati, intendo in ispecie occuparmi dell'aneurisma del tronco unico di essa il quale è estremamente raro, di difficile interpretazione nella sua etiologia e di difficile diagnosi clinica, esso però non va confuso coll'ectasia che facilmente può trovarsi nei casi di stenosi congenita od acquisita dell'arteria polmonare sebbene anche la stenosi possa provocare la formazione dell'aneurisma.

Secondo una statistica raccolta nell'anno scorso da Obrzut gli aneurismi del tronco unico della polmonare descritti nella letteratura sarebbero dieci e cioè quelli di Dowse (1875), Lebert (1876), Gilewski (1878), Buchwald (1878), Korczynstl (1878), Foulis (1884), Williams (1890), Aust (1890), Romberg (1893), a questa vanno aggiunti i casi di Hope e di Skoda ed il caso descritto nello scorso anno dal dott. Federico Frigo; però il primo caso ed interessantissimo venne già dal 1868 riferito da Tommasi-Crudeli e di cui credo opportuno brevemente riferirne.

Trattavasi di un tale P... M..., pescatore d'anni 42, di costituzione robusta e di statura assai elevata, che aveva patito ripetutamente di bronchiti catarrali e di reumatismo muscolare. Due anni prima per la rivoluzione era stato colpito da spavento e poi da forti palpitazioni ed accessi di dispnea; entrato in Clinica venne fatta la diagnosi di cardiopatia per stenosi mitralica, il polso non aveva che 46 battute al minuto; dopo alquanto tempo di degenza, un giorno mentre pranzava improvvisamente morì. All'autopsia l'A. potè osservare oltre che una forte stasi in tutti i visceri, un cuore enormemente ipertrofico; il tronco comune

dell'arteria polmonare presentava in tutta la sua estensione una dilatazione aneurismatica di forma irregolare, globosa. Al didietro della valvola semilunare esterna si trovavano due piccoli diverticoli semisferici le cui pareti avevano una grossezza di mezzo millimetro, mentre nel rimanente dell'aneurisma le pareti dell'arteria erano circa mm. 2. Il diametro trasverso dell'aneurisma alla metà della sua altezza era di mm. 50, il verticale, cioè la distanza tra l'ostio dell'arteria polmonare e il punto in cui essa si biforca, soltanto mm. 30.

In tutta la estensione dell'aneurisma non si osservava alcunà traccia di endocardite cronica e l'ingrossamento dell'arteria era determinato esclusivamente dalla ipertrofia dell'avventizia.

In vicinanza della biforcazione esisteva un notevole raggruppamento dell'intima, le cui pieghettature convergevano tutte verso quella parte del tronco arterioso che si trovava framezzo ai due rami polmonari di esso. Qui la struttura dell'arteria era molto alterata e sostituita da tessuto connettivo sclerotizzato in parte calcificato, ed il quale formava una placca ateromasica posta a cavaliere della biforcazione arteriosa che si estendeva al di là degli orifizi dei due rami di biforcazione.

L'orificio del ramo polmonare destro invece di ventun millimetro era di nove e lo stringimento era formato non solo dalla placca ateromasica sopradescritta, ma ancora da un cercine dell'intima iperplastica, il quale occupava due terzi della circonferenza dell'orifizio così ristretto; al di là di esso non esisteva più alcuna alterazione.

L'orifizio del ramo polmonare sinistro era pure stenosato ed invece di diciannove millimetri era ridotto a sei e la stenosi era provocata pure non solo dalla placca ateromasica, ma anche dall'iperplasia dell'intima che si estendeva per tredici millimetri dove eravi un altro restringimento più grave del primo che aveva ridotto il lume alla capacità di soli due millimetri; ivi una porzione dell'intima si era staccata dal tessuto sottostante formando come una piccola valvula semilunare il di cui seno era rivolto verso il cuore.

Una tale osservazione, a detta del Tommasi-Crudeli, era, fino a quel tempo, unica nella letteratura.

Tanto in questo caso come in quelli degli altri autori ed in quello ultimamente osservato dal Frigo, due fatti importanti emergono nella patogenesi e sono essi l'aumentata pressione e l'alterazione delle pareti vasali.

La prima trova la sua causale o in una accentuata stenosi mitralica o in una grave alterazione dei vasi polmonari, oppure anche, come nel caso del Frigo, nella stenosi della polmonare, poichè eravi atresia congenita dell'aorta con apertura del forame ovale.

Il caso però che io ho osservato differisce dalle osservazioni antecedentemente fatte, ed è di tale particolarità che lo credo unico nella letteratura, per cui ne riferisco dettagliatamente.

Trattasi di tal M... G..., di anni 25, commesso. Il padre era arteriosclerotico precocemente, tanto che a quarantotto anni ebbe un insulto apopletico per cui era rimasto emiplegico, ed un anno dopo morì; la madre morì a 25 anni, di parto.

Da bambino soffriva di epistassi, di raffreddamento agli arti inferiori e di palpitazione. A 17 anni ebbe una polmonite e da allora gli si manifestò dispnea ad ogni minima fatica che intraprendeva, presentando talvolta anche un colorito cianotico più o meno spiccato delle mucose e della faccia. Nei due ultimi anni le epistassi si fecero più frequenti tanto che ne andava soggetto anche due o tre volte alla settimana e gli si era manifestata pure una pulsazione talmente forte delle giugulari da recargli molestia.

Sei anni fa ebbe delle emorragie sottocongiuntivali, condusse sempre una vita regolatissima e non contrasse mai altra infezione all'infuori di quella di cui abbiamo fatto cenno.

A vent'anni prese moglie, dalla quale ebbe una bambina, la quale ha cinque anni e sta bene; ebbe pure un maschio, il quale ha due anni e mezzo e già presenta le note di una cardiopatia che si estrinsecano con palpitazione dopo una corsa non esagerata e di tanto in tanto gli si manifesta cianosi delle labbra ed epistassi.

Gli egregi dottori Luxoro e Mantovani, che ebbero occasione di visitare questo bambino, mi riferirono di averlo trovato di costituzione scheletrica deficiente, con ventre voluminoso, arti inferiori denutriti, sviluppo muscolare scarso. In esso, all'ispezione, il battito della punta si diffonde a tutta l'aja cardiaca, alla percussione si rileva la stessa aumentata, il limite destro arriva alla mediana dello sterno, il limite sinistro alla papillare verticale.

All'ascoltazione si sentono i toni profondi molto ottusi, il primo tono sulla mitrale è leggermente soffiante; sui focolai della polmonare ed aorta nulla di notevole.

Ma tornando al nostro paziente, dirò come in quest'ultimo tempo ebbe periodi di scompensi cardiaci gravissimi, talchè dovette abbandonare il suo mestiere per stare a riposo; ad onta di ciò, le condizioni sue si erano tanto aggravate da dover ricorrere all'ospedale di Pammatone, dove ricevuto venne fatta la diagnosi di stenosi mitralica ed ipertrofia cardiaca. Dopo una quindicina di giorni di degenza nell'ospedale, morì improvvisamente.

L'autopsia venne da me eseguita 26 ore dopo la morte, e della quale riferisco:

Abito esterno. — Cadavere ben conservato tuttora in parte allo stato di rigidità; cianosi labiale e ungueale delle mani, ipostasi estese e molto intense, torace a botte e spazi intercostali distesi, edemi agli arti inferiori, pannicolo adiposo discreto, apparato scheletrico e sistema muscolare di sviluppo lodevole.

Cavità cranica. — Forte replezione delle vene meningee e cerebrali, nonchè dei seni della dura madre, circa 20 grammi di siero limpido nei ventricoli laterali, siero limpido in abbondanza negli spazi sottoaracnoidali.

Torace. — Aperto il torace, rimasi sorpreso dal notevole volume del pericardio, tanto che l'estremità del diametro trasverso di esso raggiungeva le emiclaveari, ed il diaframma è spostato col fegato in modo che il margine superiore di questo viscere raggiunge l'arco costale ed il bordo tagliente arriva alla fossa iliaca.

In seguito a questa enorme dimensione che ha acquistato il pericardio, i margini anteriori polmonari sono respinti al di là del taglio costale d'ambo i lati.

Aperto il pericardio, trovai la sua cavità ripiena di coaguli cruorosi molli e facili a rompersi e disfarsi sotto la pressione delle dita delle mani; il sangue raccolto nel pericardio pesava circa 1500 grammi, e si era versato in questa cavità da una estesa lacerazione che notai sul tronco unico aneurismatico dell'arteria polmonare.

Fatto il taglio dei ventricoli e delle orecchiette sul margine sinistro e destro del cuore, fuoriesce pochissimo sangue, e, caso strano, le orecchiette voluminosissime non rimasero ridotte di volume, non essendo collabite le loro pareti. Asportai il cuore tagliando i grossi vasi più in alto che fosse possibile e lo trovai di volume bovino, sorprendeva specialmente la grandezza delle orecchiette che sembravano iniettate con pareti tese e dure, sebbene, come sopra ho detto, fossero state tagliate al disopra del solco coronario nella direzione del taglio praticato a destra e a sinistra dei ventricoli.

Prima di passare alla descrizione interna del cuore, la quale presenta moltissime ed importanti particolarità, amo descrivere le alterazioni che furono trovate negli altri visceri del cadavere.

I polmoni non avevano collabito, erano pochissimo crepitanti sotto la pressione delle dita e al taglio, e al tatto lasciavano apprezzare una maggiore compattezza del loro tessuto in seguito alla iperplasia del connettivo interalveolare. In quanto al colore, esso era pallido screziato di macchie di un bruno ardesia. I bronchi erano spalmati di abbondante catarro spumoso. Poco sangue eravi nei rami dell'arteria polmonare, i quali erano alterati da processo di arteriosclerosi con fitti focolai di ateroma,

come dirò più diffusamente descrivendo le alterazioni del viscere cardiaco e del tronco unico di quest'arteria.

Addome. – Il fegato, come ho accennato, col suo margine tagliente raggiungeva la fossa iliaca destra, era di poco aumentato di volume, con la capsula lievemente opacata; offriva anche una maggior consistenza del normale. Sullo spaccato si vedevano gli isolotti bene limitati con la vena centrale dilatata; in una parola, presentava l'alterazione caratteristica del fegato noce moscata.

La milza era ingrandita in tutti i suoi diametri, di consistenza aumentata e di colorito fosco per la stasi.

I reni anch'essi più consistenti del normale null'altro presentavano di notevole senonchè i fatti della stasi.

Nello stomaco e negli intestini discreta quantità di materia catarrale. Negli altri visceri nulla degno di nota.

Esame del cuore. — Come notai di sopra, il volume del cuore era enorme, e lo dimostrano meglio le dimensioni che esso aveva:

Diametro trasverso		Cm.	15
Id.	longitudinale	»	13
Orecchietta sinistra,	altezza	»	12
	larghezza massima	»	12 ½
Id.	destra, altezza	»	10
	larghezza massima	»	14

Il peso raggiungeva 780 grammi.

Per un più chiaro apprezzamento dell'aumento di volume e di peso di questo cuore, riporto le misure e il peso medio di tale viscere allo stato normale, secondo la tabella riferita dal Neurich nel suo trattato della tecnica delle autopsie:

Lunghezza del cuore (uomo)		cm.	8.5 — 9.0
Larghezza » »		»	9.2 — 10.5
Spessore del V.	sinistro	»	1.1 — 1.4
	destro	»	0.5 — 0.7
Perimetro dell'ostio mitrale		»	10.9
» »	tricuspide	»	12.7
» »	aortico	»	8.0
» »	polmonare	»	9.2

Il pericardio viscerale in corrispondenza delle orecchiette era opacato e più grosso del normale. L'opacamento è più forte sulla orecchietta destra ove si osservano anche piccoli rilievi reticolati a forma di verruche. Per l'esame interno della orecchietta sinistra ho dovuto praticare un'altra in-

cisione e ciò perchè le pareti di questa cavità essendo ingrossate, fibrose, in punti callose ed anche calcificate opponevano forte resistenza alla divaricazione dei margini della prima incisione. Il secondo taglio che praticai sulle pareti di questa orecchietta fu diretto in modo da circoscrivere un lembo triangolare colla base in basso e l'apice in alto.

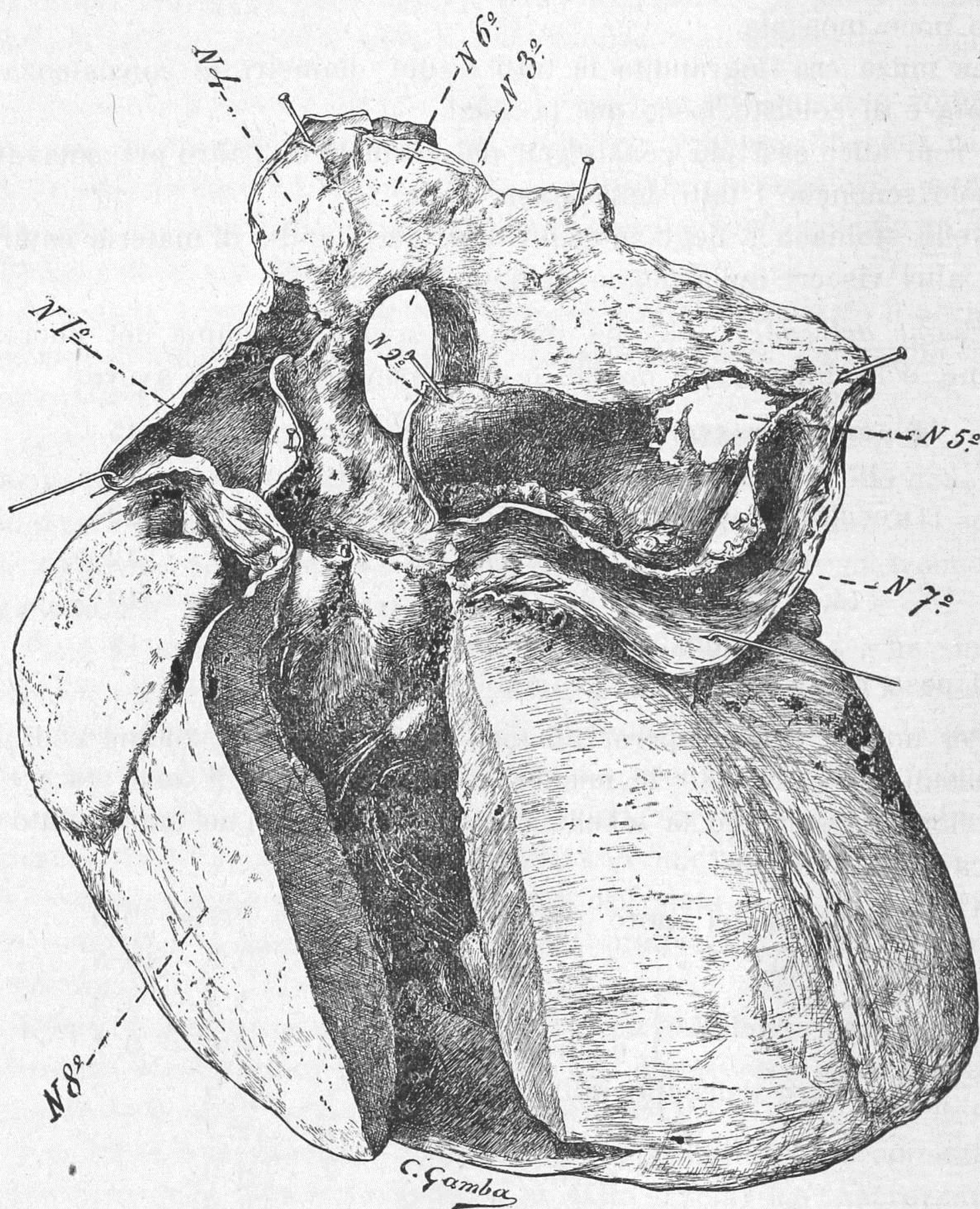


Fig. I.

Sulla faccia interna di questo lembo e su quasi tutta la parete dell'orecchietta si trovavano trombi antichi, stratificati, come possiamo vedere nei sacchi aneurismatici, e tali trombi erano tanto più asciutti, pallidi

e resistenti quanto più vicini si trovavano all'endocardio auriculare; quelli poi che riposavano su questa membrana erano così aderenti da rendere impossibile di misurare la grossezza delle pareti dell'orecchietta trovandosi immedesimati coll'endocardio.

Questi trombi avevano ridotto ad un terzo la capacità dell'orecchietta e si prolungavano nelle due vene polmonari posteriori ostruendole completamente, per cui il sangue non poteva per esse più rifluire nella cavità auriculare; le altre due vene rimaste pervie erano ectasiche e assottigliate nelle loro pareti ed il diametro di esse era di mm. 13 per la esterna e di 19 per la interna.

Onde poter osservare in tutti i suoi particolari l'apparecchio mitralico ho dovuto rimuovere parecchi trombi centrali che erano più molli; ciò fatto, ho potuto vedere l'apparecchio valvulare della mitrale foggiato ad imbuto, come si osserva nelle gravi stenosi con l'orificio ristretto talmente da non lasciar passare il dito mignolo.

Esaminando quest'apparecchio dal lato del ventricolo ho constatato che l'orificio della mitrale stenosata aveva il diametro di 9 mm.; il velo destro della mitrale la lunghezza di 3 cm. e lo spessore di 2 mm.

Alla base di questo velo e sul contorno dell'anello fibroso si apprezzava alla palpazione una prominenza grossa come un cece di consistenza calcarea. L'endocardio valvulare era opacato, liscio, non molto ingrossato. Il ventricolo sinistro, relativamente alla capacità, non era ampliato e in esso la tramezza faceva sporgenza descrivendo una lieve convessità, ciò che stava a dimostrare una eccessiva ampiezza del ventricolo destro. Lo spessore massimo del miocardio era cm. $2\ ^1/_2$ ed offriva notevole resistenza; i muscoli papillari erano enormemente ipertrofici tanto che il più voluminoso raggiungeva press'a poco un centimetro di diametro.

La circonferenza dell'aorta alla sua origine era cm. 5 e sulla sua superficie interna, nella porzione iniziale, non si apprezzavano focolai ateromatosi, ve ne erano invece scarsi e piccoli sull'arco in corrispondenza della succlavia di sinistra.

L'orecchietta destra era molto più semplice della sinistra e le sue pareti dopo il taglio longitudinale che vi avevamo praticato, erano rimaste sostenute da trombi stratificati sulla loro faccia interna e più ancora dall'ingrossamento iperplastico del tessuto connettivo, nonchè dalla ipertrofia dello strato muscolare.

L'auricula era completamente obliterata da trombi antichi i quali di qui si estendevano a gran tratto della superficie interna della parete anteriore della orecchietta; però a differenza di quanto avevamo osservato nella orecchietta sinistra, i trombi dell'auricula andavano mano a mano assottigliandosi quanto più si allontanavano da essa, rimanendo peraltro

abbastanza grossi in basso sulla zona corrispondente immediatamente al disopra del solco coronario in prossimità della tramezza e sulle adiacenze della cava superiore i trombi mancavano affatto e quindi in questi ultimi luoghi si potevano divaricare i margini del taglio longitudinale fino a vedere l'interno della cavità dell'orecchietta.

Su questi punti che ci venne fatto di apprezzare la grossezza della parete di tale cavità, grossezza che era di mezzo centimetro e di cui un millimetro apparteneva al pericardio e il rimanente allo strato muscolare ipertrofico.

Le due cave erano ectasiche ed i loro orifici molto dilatati; l'orificio atrio-ventricolare era molto amplio e vi si poteva introdurre tre dita riunite insieme. Il velo destro della tricuspide misurava cm. 3 di altezza su cm. 4 di larghezza, gli altri due lembi erano slargati in proporzione.

Le pareti del ventricolo destro erano grosse, dure e misuravano 15-18 millimetri non comprese le colonne murali del cuore che spiccatamente erano ipertrofiche, il muscolo papillare che parte dalla punta del cuore era grossissimo ed aveva il diametro trasverso di un centimetro.

L'endocardio valvulare della tricuspide era opacato e più grosso del normale, e tale alterazione si ripeteva sui tendinetti dei muscoli papillari.

L'arteria polmonare era dilatata in modo da formare all'esterno una sacca emisferica del diametro massimo trasversale di 6 centimetri.

Nel segmento superiore di tale sacca si osservava una larga lacerazione attraverso alla quale posavano coaguli sanguigni cruorosi che andavano a confondersi con quelli che erano nella sacca pericardica.

Aperta quest'arteria notammo che la dilatazione del tronco della polmonare si prolungava nei suoi due tronchi principali e nelle altre diramazioni che da queste emanavano, come dirò più sotto. La circonferenza dell'orificio della polmonare era di 7 centimetri e mezzo, le sigmoidi erano slargate e più ampie del normale, misurando 2 centimetri, il nodulo di Aranzio era molto prominente. Le pareti dell'arteria polmonare avevano uno spessore vario, erano molto grosse presso l'origine dell'arteria ed esilissime in vicinanza della rottura ove misuravano appena un millimetro.

Nella metà destra della dilatazione aneurismatica trovai un lembo triangolare composto della tunica interna e di gran parte della media (vedi fig. I, n. 1), come dimostrò dipoi l'esame microscopico.

Questo lembo era stato dissecato dal sangue che si era infiltrato fra gli strati più esterni della tunica media e si vedeva ora libero e accartocciato nell'interno dell'arteria rimanendo soltanto aderente per la sua base alle pareti della stessa. Nella metà sinistra eravi un altro lembo come quello già descritto (vedi fig. I, n. 2) e rovesciato anch'esso in senso opposto.

Questi due lembi evidentemente erano uniti e limitavano il lume dell'arteria e furono tagliati dalla forbice per penetrare nell'arteria; più a sinistra, in alto, alla base di questo secondo lembo, si osservava una larga lacerazione comprendente tutte e tre le tonache per le quali il sangue si era versato nel pericardio, la larghezza di detta lacerazione era di 3 centimetri ed i suoi contorni frastagliati, irregolarissimi.

Al disopra dei lembi dissecati si osservava l'orificio del tronco sinistro della polmonare (vedi fig. I, n. 3), e al di sopra di questo il tronco destro esso pure spaccato, tutti e due molto ampli e con pareti ingrossate.

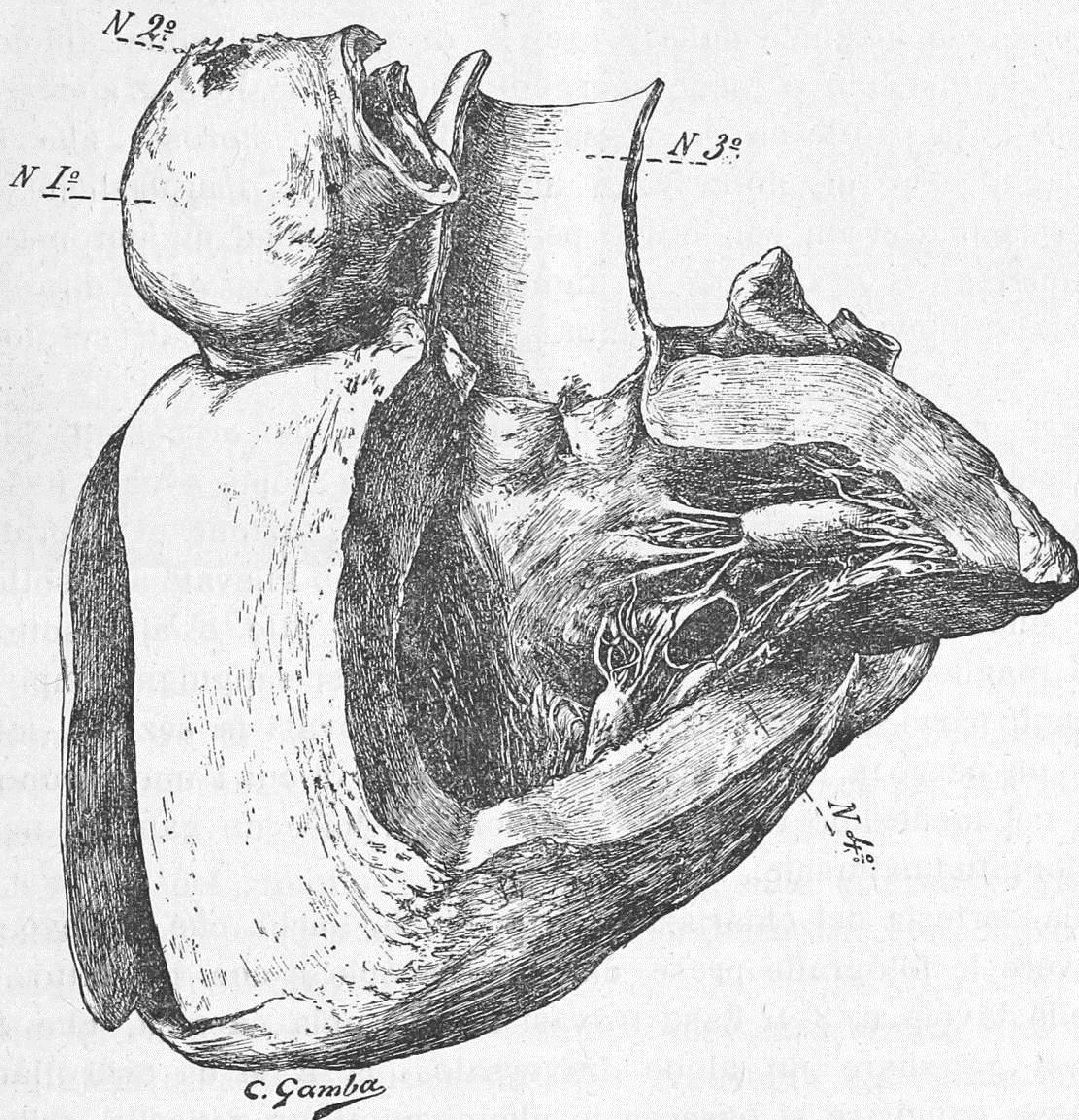


Fig. II.

In tutta la superficie interna del tronco unico della polmonare si osservavano placche giallastre più o meno rilevate di ateromi, alcune delle quali in molta parte calcificate. Tali alterazioni si ripetevano anche nei due tronchi principali ed all'origine del tronco di destra si notavano due sporgenze a cupola giallastra di degenerazione ateromatosa calcificate nel loro interno, la forma di queste due placche era ovalare ed il diametro

maggiore raggiungeva quasi 2 centimetri, lo spessore era di 5-6 millimetri. Per la sporgenza nell'interno di queste due placche poste di fronte l'una all'altra certamente ne sarebbe avvenuto un restringimento, come si verificò nel caso del Tommasi-Crudeli, se il lume arterioso quivi non avesse subìto un notevolissimo ampliamento per cui rimaneva sempre spazio al sangue di passare senza ostacolo.

I guasti indotti nell'arteria pulmonare dal processo di endoarterite deformante si continuavano nei rami secondari di quest'arteria e potei osservarli anco nelle più fini diramazioni della stessa. In generale questi rami erano dilatati, varicosi e i più grossi anco tortuosi, la loro superficie interna era resa ineguale dalla presenza di numerosissime aiuole giallastre di ateroma, più o meno sporgenti secondo la loro grandezza; fra queste aiuole la parete era ingrossata e d' aspetto fibroso, alla superficie di taglio le pareti apparivano ingrossate, dure, iperplastiche, come pure iperplastico era il connettivo perivasale. I focolai di ateroma erano proporzionati per grandezza e numero all'ampiezza delle diramazioni dell'arteria polmonare e la maggior parte erano calcificati nel loro interno.

Reperto istologico. — Avendo tolto un pezzetto dell'orecchietta sinistra della parete anteriore in basso e vicino al setto, dopo averlo fissato in sublimato, indurito in alcool, paraffina, fatte le sezioni e colorate con ematossilina ed eosina, all'esame microscopico ho rilevato al disotto dell'epitelio endocardico un tessuto a maglie più fitte e al disotto uno strato di maglie più larghe, che presentano vasi sanguigni ampi e con infiltramenti parvicellulari. In questo tessuto trovasi la sezione longitudinale di un nervo a fibre amieliniche parallele, di cui i nuclei sono bene colorati; nel medesimo territorio linfatici ectasici e un ganglio nervoso tagliato longitudinalmente.

È alla cortesia del chiarissimo prof. Pilade Lachi, che io devo, se ho potuto avere le fotografie prese dal microscopio e che ho fatto riprodurre nella tavola n. 3-4. Esso trovasi in un'ampia capsula, che forma alla massa gangliare un alone traversato qua e là da esili filamenti. Nella massa gangliare si osserva in alcuni punti un reticello esilissimo con molti nuclei rotondi che sembrano linfociti, in questo tessuto che sembra di natura linfoide si osservano cellule nervose multipolari che sono rimaste intensamente colorate in bleu colla ematossilina.

I nuclei non si discernono molto bene; però si riconoscono bene le cellule dall'ampiezza del loro corpo, dal contorno con punte spinose, da cui si continuano esili filamenti che sono i filamenti dei neuroni, ma in qualcuno si vede nel centro il nucleo bene appariscente, rotondo ed intensamente colorato.

Le cellule nervose sono contenute in ampie capsule limitate internamente da cellule endoteliali, col nucleo in parte sporgente nell'interno della capsula e dista molto dalla periferia del corpo della cellula nervosa. Nell'interno della capsula si osservano cellule libere di carattere linfoide e diverse di esse sono addossate alla periferia del corpo cellulare. Il dia-

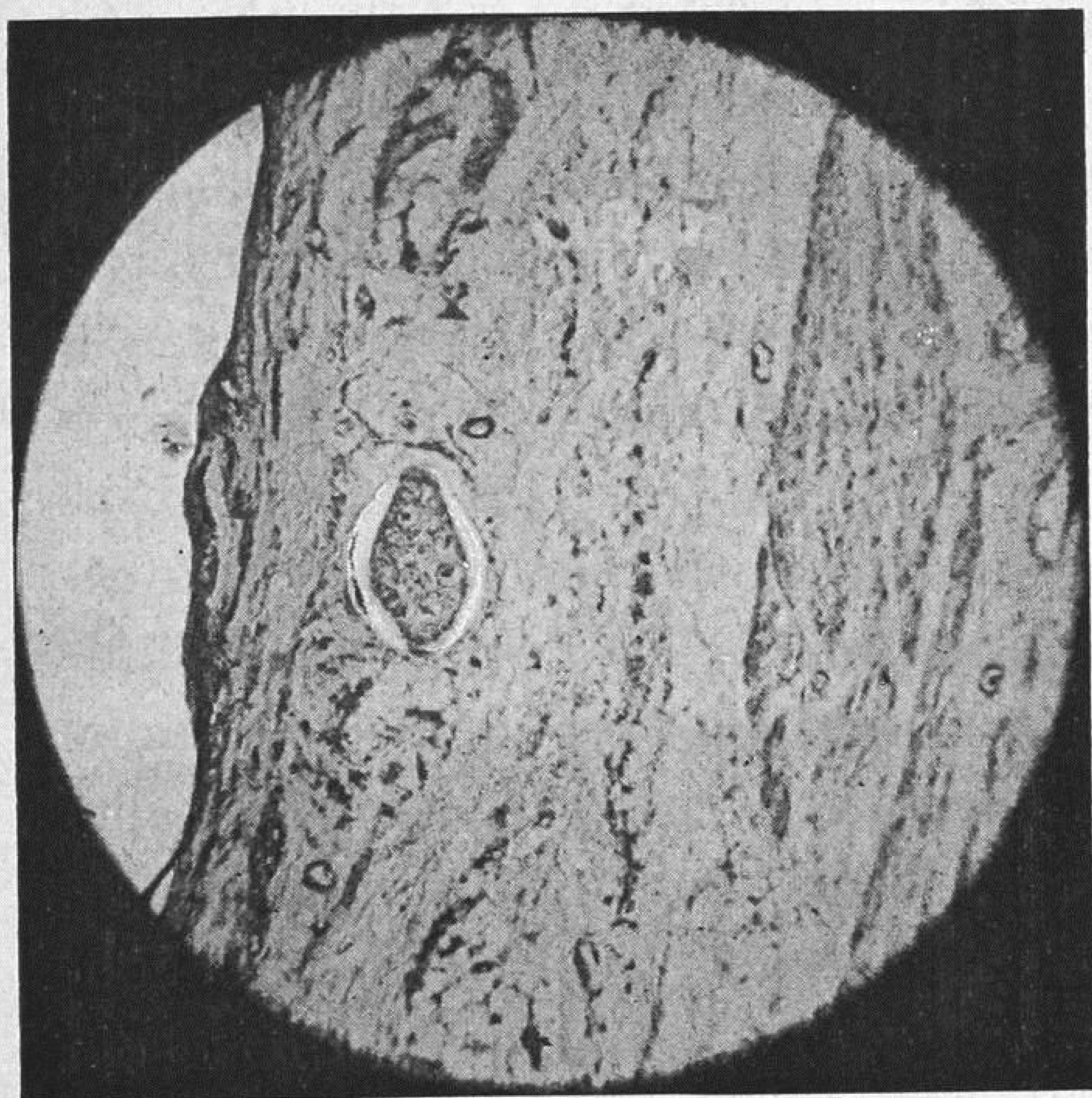


Fig. III.

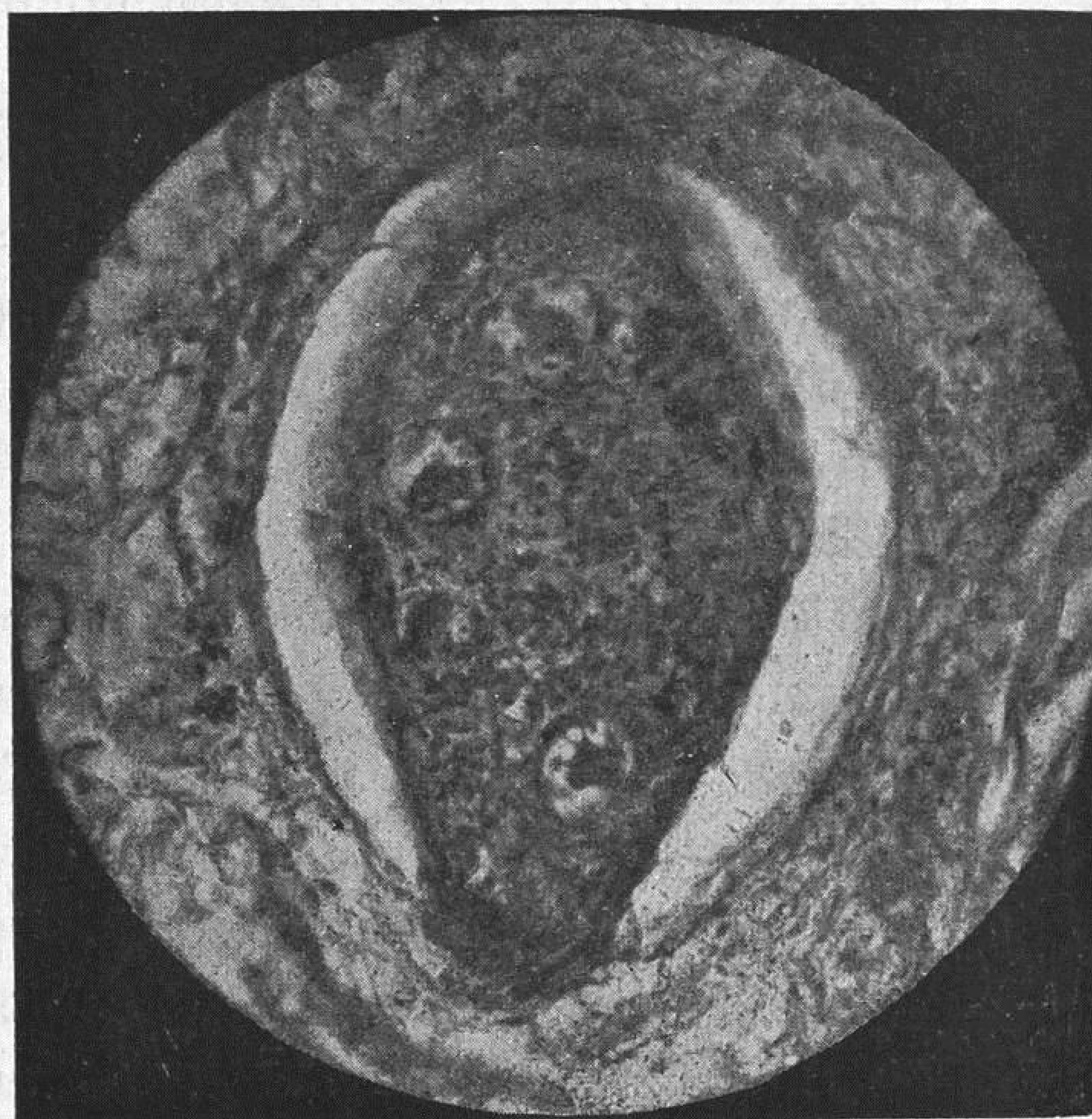


Fig. IV.

metro maggiore di questo ganglio occupa in lunghezza quasi l'intero campo del microscopio visto con Obb. 5 Reicter ed Oc. 3 e la metà in larghezza.

La forma del ganglio è ovalare, la capsula esterna è presso che circolare e su di essa pure si nota la sporgenza di corpi cellulari (cellule endoteliali di rivestimento).

Più internamente si vede il tessuto muscolare striato, che non presenta grande differenza di tessitura per grossezza dalle fibre del tessuto normale cardiaco e le quali hanno grossi nuclei; fra esse si trova molto connettivo a maglie piccole e ricco di nuclei.

Al disotto di esso si trovano gli elementi del trombo trasformato in connettivo ialino reticolato e nella parte più interna è formato da fibrina granulosa.

All'esame microscopico di un pezzetto della parete del ventricolo destro le fibre muscolari si mostravano grosse e divaricate da tessuto connettivo reticolato esilissimo, in alcune di esse i nuclei erano voluminosissimi e ricchi di cromatina, alcuni di forma tondeggiante, altri allun-

gati ed altri ancora colla estremità bifida accennante evidentemente ad una divisione nucleare, alcuni formano la placca equatoriale, altri si presentano sotto la forma di diaster, in alcuni vicini, in altri allontanati ed in altri ancora divisi a forme parallele e nel senso della lunghezza; vuol quindi dire che oltre ad un'ipertrofia di grandezza vi è anche un aumento numerico. Oltracciò ho praticato l'esame microscopico di pezzetti dell'arteria polmonare, esaminando anche pezzetti di lembo esterno dissecato e pezzetti del lembo interno; nei primi trovai nel tessuto dell'intima dei vacuoli molto superficiali, alcuni dei quali davano l'impronta di ascessi ateromatosi e più profondamente si osservava la media priva delle cellule muscolari colle fibre elastiche divaricate ed assottigliate e più internamente ancora si vedeva un contorno irregolare, ove era avvenuta la lacerazione ed esisteva un copioso versamento di sangue fra le fibre della tunica elastica.

I preparati fatti dalla porzione corrispondente a questi lembi mostravano un sottile strato residuo della membrana media con copiosi infiltramenti di sangue e più in fuori la scittizia con cellule adipose ed anche queste con abbondante infiltramento sanguigno, che si estendeva sino alla superficie esterna del vaso. Dove la scittizia non era infiltrata appariva disseminata di molte e piccole cellule rotonde, che stavano a denotare una reazione flogistica; in questo tessuto ho cercato i *vasa vasorum* ed in alcuni punti non si sono mostrati affatto alterati, ma in altri punti apparivano ristretti con pareti ingrossate; in un punto ho potuto constatare un vaso quasi completamente obliterato da un tessuto connettivo a fibre intrecciate e ricco di nuclei, che a mio giudizio stava a rappresentare un trombo organizzato.

Dopo ciò ritengo utile fare alcune considerazioni sul caso esposto e dirò subito che ritengo che la stenosi mitralica fosse congenita ed ereditaria; ed infatti sebbene i disturbi gravi da parte del cuore si sieno nell'ammalato manifestati come parrebbe in seguito ad un'infezione pneumonica, tuttavia dovevano preesistere in esso dei guasti latenti e la mia opinione si avvalora nel fatto delle palpitazioni a cui fin da fanciullo era facile, nelle frequenti epistassi, nella tendenza al raffreddamento delle estremità, e trova conforto ancora nel fatto importantissimo che il figlio all'età di anni 2 e mezzo già presenta chiare le note di una cardiopatia.

Del resto a tutti è noto che oggigiorno è ammessa una eredità nelle cardiopatie e che essa si ritrova specialmente nella cardioptosi o morbo di Rummo, nella deficienza congenita del tessuto elastico od ectasia vasale distrofica e specialmente poi nella stenosi mitralica pura, ed anzi dirò che la stenosi mitralica ereditaria presenta secondo alcuni autori delle note che la diversificano dalla stenosi acuta flogistica.

Nella prima forma i veli sono aderenti e lisci, in essi non si trovano segni di cicatrici o di altre manifestazioni flogistiche ed i sintomi clinici sono bene spesso latenti, e ciò per un adattamento congenito del cuore e dei vasi fino a che qualche causa perturbatrice non venga a disturbare le condizioni in cui si trova; nella seconda forma si hanno invece bordi irregolari, frastagliati, sinuosi, vegetanti o retrattili per cicatrici accompagnati spesso da calcificazioni, e come osserva egregiamente il Ferranini nella prima forma non è la mitrale affetta da una localizzazione infiammatoria esclusivamente marginale come vorrebbe Potain, nè è colpita da un'endocardite fetale come tenderebbero a credere Peacock, Ajrolles, Teissier, ma nasce ristretta o male costituita per un'anomalia di conformazione, un difetto di sviluppo non altrimenti che una ristrettezza congenita della rima palpebrale, dell'apertura boccale, dell'orificio anale che nulla hanno di infiammatorio.

Tale opinione tra le molte è per me la più plausibiie che spieghi il restringimento mitralico puro e che s'adatta al caso esposto sebbene la stenosi mitralica congenita si osservi per lo più in bambini nati da genitori alcoolisti, sifilitici, o tubercolosi, tanto è vero che Potain e Pierre Teissier la ritengono una delle manifestazioni della tubercolosi lenta fibrosa, nella quale la sclerosi sarebbe dovuta all'azione della tossina tubercolare.

Nel caso nostro abbiamo dunque una stenosi mitralica congenita ed essendo poi sopravvenuta una infezione pneumonica questa aggravò le condizioni cardiache. Abbiamo poi una splendida conferma di quanto ho detto, e che Rattone già aveva messo in evidenza, come le alterazioni dell'arteria polmonare sieno più frequenti nella stenosi mitralica pura e che l'estensione del processo patologico del vaso è in rapporto colla gravità di essa, il quale fatto è ovvio se si pensi ai guasti che può arrecare sia la forte e prolungata stasi, sia la aumentata pressione la quale provoca le tortuosità ed ectasie vasali favorendo in tal modo la formazione dell'ateroma. Ed è appunto alla dilatazione meccanica che Rindfleisch attribuisce una delle prime cause di formazione dell'ateroma ed infatti alle dilatazioni vasali si accompagna tosto la flogosi cronica del vaso che ha come effetto l'iperplasia del connettivo e la sclerosi. Tutte queste cause morbose hanno agito e simultaneamente nel caso da me descritto.

Nel mio caso ancora trattavasi di un vero e proprio aneurisma sacciforme del tronco unico e non di una dilatazione cilindroide che non è molto difficile ad essere osservata e forse in primo tempo si era formata una semplice dilatazione che divenne sacciforme nella parte latero-anteriore dove le pareti vasali erano più alterate.

La iperdistensione sotto cui trovavasi il vaso fu quella che successivamente produsse la soluzione di continuo delle tonache vasali forse

molto più delle lesioni stesse e tale mio apprezzamento è in coerenza colle idee di Flokemann il quale avendo studiato 22 casi di aneurisma dissecante concluse che l'iperdistensione è quella che produce la soluzione di continuo delle membrane molto più che le lesioni delle arterie.

Per quanto mi consta non esiste nella letteratura alcun altro caso di aneurisma dissecante dell'arteria polmonare, mentre a proposito di aneurismi rottisi nel pericardio dirò che da una statistica di Apert sopra 260 aneurismi dell'arco dell'aorta 19 si aprirono spontaneamente nel pericardio.

In ultimo mi chieggo quali sono i sintomi clinici per diagnosticare un aneurisma del tronco unico dell'arteria polmonare.

La diagnosi è certo difficilissima in quanto che questi aneurismi creano per lo più fenomeni analoghi a quelli dell'aorta ascendente, pur tuttavia qualche criterio potrà esserci utile ed esso sarà anzitutto l'enorme ipertrofia del ventricolo destro che precede quella del ventricolo sinistro, il quale fatto è contrario a quanto succede negli aneurismi dell'aorta ascendente. Inoltre nell'aneurisma dell'arteria polmonare non si avrà la differenza tra i due polsi con ritardo di uno; l'ottusità retrosternale sarà più a sinistra. L'ascoltazione sul focolaio della polmonare poco si potrà rilevare poichè trattasi quasi sempre di dilatazioni fusiformi, ad ogni modo dovremo tenerne conto quando si ha un rumore sistolico sul focolaio di ascoltazione il quale sarà spesso seguìto da un accentuato rinforzo del secondo tono essendo per lo più, come abbiamo visto, quest'aneurisma conseguente a stenosi mitralica.

In ultimo mancherà il fenomeno Oliver-Cardarelli il quale ci è manifesto da una pulsazione che si percepisce durante la sistole premendo dolcemente con due dita sulla tiroide dell'infermo che sta con la testa alquanto piegata indietro e la bocca chiusa, il quale fenomeno sarebbe dovuto alle aderenze che la parte iniziale dell'arco ha contratto colla trachea.

LETTERATURA.

G. Rattone. Archivio scienze mediche, 1885.

Tommasi Crudeli. Riv. clin., V. 2°, 1868, pag. 37.

Dittrich. Beitrage z. Path. Anatomie der Lungenkr. Erlangen, 1850.

Koester. *Ueber Arteritis und Endarteritis.* Bonn, 1875.

Friedlaender. Virchow's Archiv, 1876.

Finny. The Dublin Journal of Med. Scienc., 1878.

Romberg Ernst. *Sclerose der Lunger-arterie.* Deutsche Archiv für Klinische Med., 1891, vol. 48.

Wolfram. Gaz. lerkarska, n. 24-25.

Cruveilhier. Anatomie pathologique, 1851.

J. Frank. Prax. méd., part. II, vol. II, sect. 1, pag. 418, et Traité de pathol. med., t. IV, pag. 207.

Laennec. Traité de l'auscultation. 4e edit., 1837, t. I, pag. 304.

Powell. Transactions of the Patholog. Society, London, 1871.

Rokitansky. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 3e edit. Wien, 1861.

Kzyszowski. Wiener klin. Wochen., n. 4, 1902.

Vimont. Thèse de Paris, 1882.

Majnert Schwalbe. V. opera medicin. Charcot e Bouchard.

Cornet Joseph. *Aneurisme de l'artère pulmonaire.* Thèse de Paris, 1885.

Frigo Federigo. La Clinica medica italiana, 1902, V. 3-7.

Flokemann. Munch. med. Woch., 27, 1898.

Apert. Bull. de la Soc. anat. de Paris, 1898.

Rindfleisch. Anat. pat.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Figura I.

N. 1, lembo dell'arteria polmonare dissecato per l'infiltrazione sanguigna.

N. 2, altro lembo dissecato e rovesciato in senso opposto.

N. 3, orificio tronco sinistro dell'arteria polmonare.

N. 4, vasta placca ateromatosa.

N. 5, punto di rottura della sacca aneurismatica.

N. 6, altra vasta placca ateromatosa tagliata.

N. 7, trombi.

N. 8, V. destro.

Figura II.

N. 1, aneurisma dell'arteria polmonare.

N. 2, rottura dell'aneurisma dissecante.

N. 3, aorta.

N. 4, orificio mitralico.

Figure III e IV.

Gangli cardiaci del cuore. Vedi descrizione fatta.

IV.

DALL'OSPEDALE DEL BAMBIN GESÙ IN ROMA

Contributo allo studio della ipertrofia congenita

per il dott. LUIGI CAGIATI, medico capo-riparto.

Mi si presentarono all'ambulatorio dell'ospedale due casi di ipertrofia congenita nei passati mesi di aprile e maggio. La rarità e la singolarità di questa deformità mi spinsero a studiarli e pubblicarli.

CASO I. — P..... S..... di mesi 11 è portata all'ospedale del Bambin Gesù il giorno 18 aprile 1903 ed ivi ammessa il 20 detto mese (V. Fig. I).

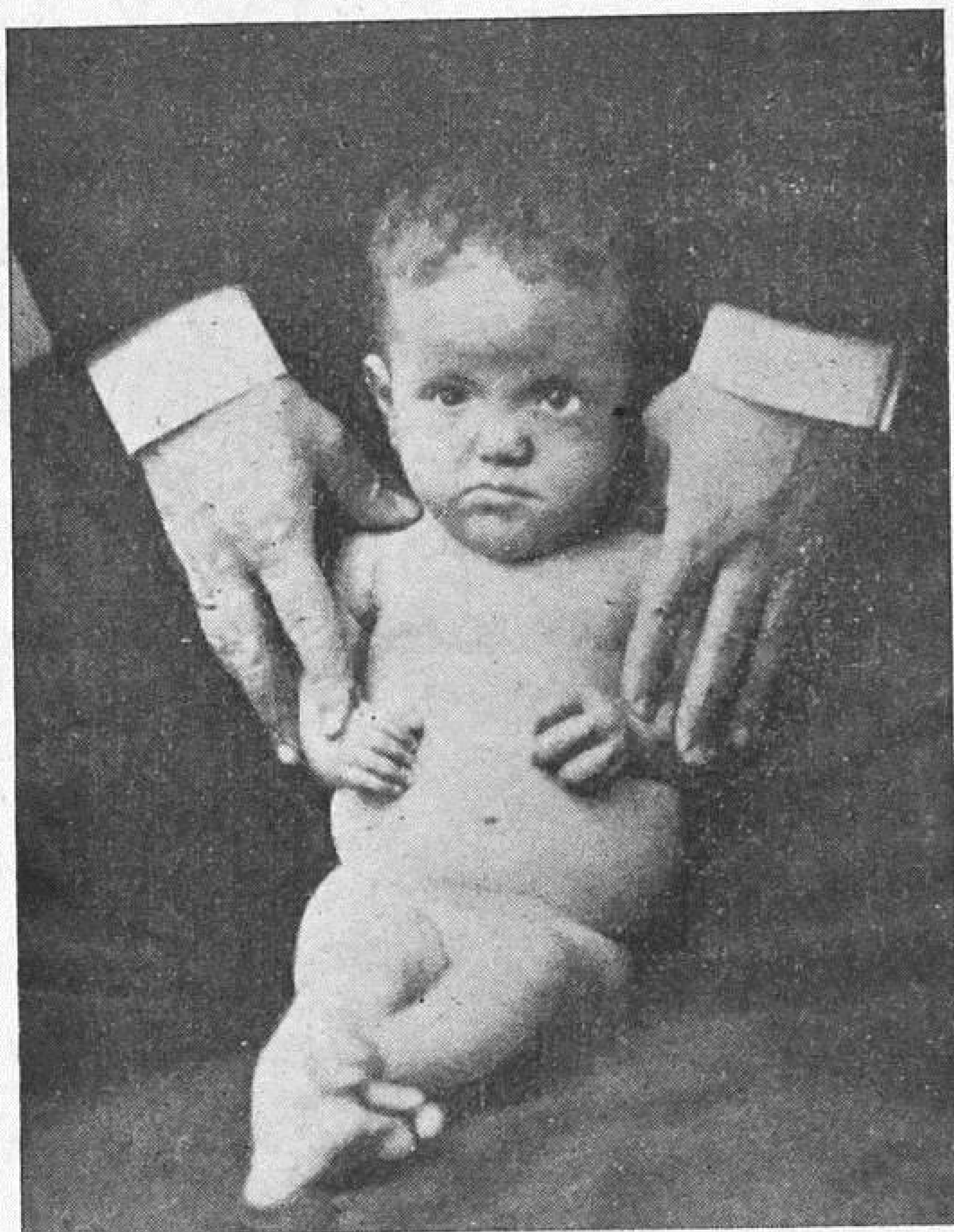


Fig. I.

Riguardo alla deformità che questa bambina presenta non è chiara l'anamnesi, se cioè alla nascita esistesse o no. I genitori asseriscono che non avvertirono alcunchè di anormale; ciò che però contradice questa affermazione è che chiamarono un medico per osservare la neonata, temendo che avesse la testa grande e non proporzionata. Non mi è riuscito rintracciare nè la levatrice, nè questo medico. Fu mandata dopo qualche giorno a balia a Veroli, e restituita alla famiglia terminati 10 mesi di allattamento. Solo allora i genitori affermano di avere avvertito l'anormalità della loro figliuola.

Ho fatto minute ricerche presso la balia in Veroli, e questa mi ha assicurato che fin dal momento che fu a lei consegnata la bambina, notò nella medesima una differenza tanto di colorito che di grandezza fra le due metà del corpo, differenza che andò sempre facendosi più manifesta col passare dei mesi. La piccola S..... godè in Veroli perfetta salute e quindi non ebbe occasione di essere visitata da sanitari.

È figlia di genitori israeliti, non esiste parentela fra i coniugi, non lues, non tubercolosi, non tara nervosa. Esaminai attentamente il padre, la madre e cinque altri figli, e nulla riscontrai di anormale. Sono tutti individui robusti, di sviluppo scheletrico regolare e di buona nutrizione. La gestazione della S..... fu normalissima, ed il parto perfetto.

Esame obbiettivo. — Ispezione generale — risalta subito il maggior volume della metà sinistra del corpo ed il colorito della pelle che è caratteristico in questa metà. Questo in alcuni tratti è più oscuro del normale, in altri più pallido. Nei tratti più oscuri ha una tendenza al tono giallo brunastro. Di più si osserva un ispessimento della epidermide che forma un rilievo di circa un millimetro. Queste macchie sono percorse da numerose solcature, ed abradendo leggermente si ha un distacco di minutissime squame cornee. Nei punti al contrario dove la cute è più pallida, si ha un assottigliamento dell'epidermide, la quale è liscia e non presenta solchi e desquamazione. Si trovano alternati tratti di cute con ispessimento degli strati superficiali e tratti con atrofia dei medesimi. La linea mediana anteriormente sul collo, petto e ventre è nettamente delimitata dal colorito più intenso e dall'ispessimento della epidermide. I punti dove questo è più appariscente, sono le regioni nasolabiale, mentoniera, sottomascellare, carotidea, sternale, mammillare, epigastrica. Meno accentuato nella regione anteriore della coscia, interna del braccio, posteriore della gamba.

Esistono poi dei nevi angiomatosi di colorito rosso violaceo, di forma irregolare, senza ipertrofia dei tessuti e senza peli. Questi nevi seguono il decorso dei vasi e sono posti uno in corrispondenza del ginocchio destro e l'altro nella regione coccigeà e precisamente all'inizio delle natiche.

Alla palpazione non è alterata la motilità degli strati cutanei.

L'esame a piccolo ingrandimento di alcuni preparati microscopici colorati all'ematossilina-eosina fatti con un frammento di pelle che ho escissa dalla nuca della bambina, ha fatto rilevare quanto segue:

Strati superficiali dell'epidermide in alcuni punti assottigliati, in altri spessi, abbastanza ben distinto lo strato granuloso. Gli zaffi interpapillari ci si mostrano ipertrofici per una infiltrazione parvicellulare, in modo che alcuni si presentano allungati ed isolati, altri invece riuniti in piccoli ammassi ed allargati, ed in mezzo a quest'ultimi rimane appena un cenno della lacuna linfatica vasale. Lo sbocco delle glandole sudoripare ci si presenta ingrossato in toto, molto aperto alla superficie dell'epidermide, e rivestito all'interno da uno strato piuttosto abbondante di cellule epiteliali. Questo ingrossamento è più rilevante nella parte esterna e nel tratto della cute corrispondente al corpo mucoso di Malpighi, per assottigliarsi in corrispondenza del derma. Questo non ci presenta notevoli

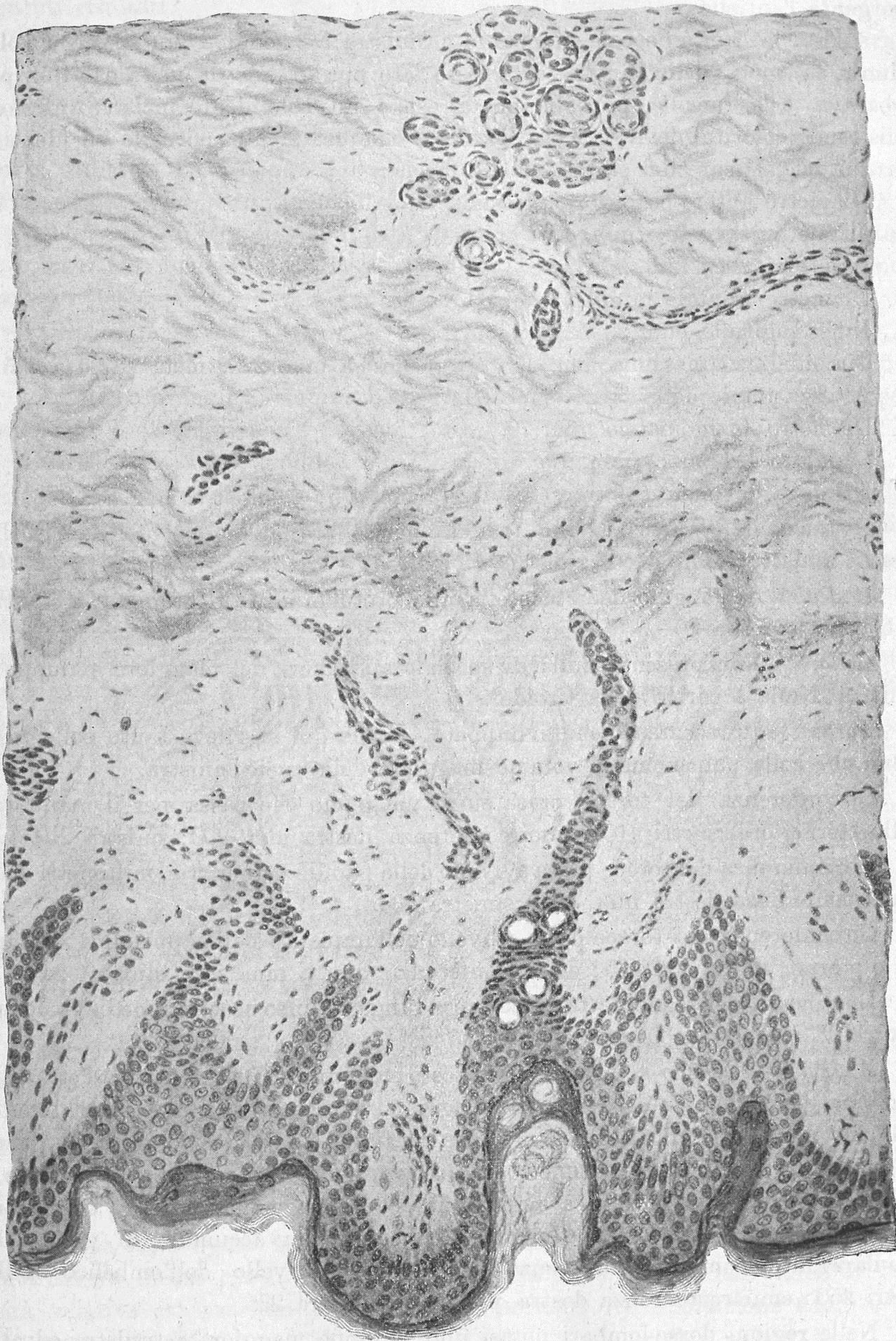
variazioni, i fasci di fibre elastiche, i fasci connettivali e le zolle adipose sono normali. L'unica alterazione è in corrispondenza delle anse vasali, attorno alle quali si nota una infiltrazione parvicellulare, molto minore però di quella già accennata nell'epidermide.

A forte ingrandimento troviamo che lo strato corneo in alcuni punti è normale, in altri è ridotto a pochi ordini di cellule, normale lo strato lucido, il granuloso poi ben marcato e le cellule si mostrano allungate ed intensamente colorate e ricche di granuli di eloidina. Nel corpo mucoso di Malpighi, distinta la rete plasmatica interciliare, con molte cellule rigonfiate e con nucleo spinto da un lato. In mezzo a queste cellule si osservano numerosi elementi connettivali giovani di forma allungata con protoplasma ben colorato ed uno o più nuclei. Questi elementi vanno a formare l'ingrossamento notato degli zaffi interpapillari. Le papille vasali non presentano notevole alterazione, se ne eccettui una discreta infiltrazione di cellule connettivali. Nulla di anormale ci presentano i rari follicoli piliferi e le glandole sebacee. Lo sbocco delle glandole sudoripare è dilatato ad imbuto con un accumulo di lamelle cornee simili a quelle dello strato corneo dell'epidermide. Tanto intorno allo sbocco quanto intorno al dotto escretore si nota una infiltrazione abbondantissima di cellule connettivali, ed il condotto stesso è nel tratto che si può seguire nel derma, allargato ed ispessito. I gomitoli della glandola si riscontrano normali. Tutti gli altri elementi del derma non presentano alterazioni di sorta (V. Tav. a pag. di contro).

Lo scheletro non presenta alterazioni rachitiche. Non si avvertono glandole ingrossate al collo ed all'inguine.

Testa. — Esaminata con la norma verticalis il cranio apparisce di forma pressochè ovoidale, la bozza frontale di sinistra è molto più prominente della destra, come pure la bozza occipitale di sinistra è più sporgente della destra. Esaminata con la norma parietalis, la bozza parietale di sinistra apparisce meno sporgente di quella di destra. I capelli sono egualmente distribuiti, di colorito biondo, fini e scarsi. Le vene superficiali egualmente appariscenti. Alla palpazione della volta cranica si nota ancora la grande fontanella aperta.

La fronte è piuttosto alta, verticale e, come si desume dalle misure, di larghezza normale. Gli occhi sono situati nel medesimo piano e la rima palpebrale ha una direzione del tutto orizzontale. Le sopraciglia identiche dai due lati. Il naso è squisitamente camuso ed è schiacciato in modo enorme verso la radice, talchè del naso non fanno sporgenza altro che le pinne, delle quali quella di sinistra è più sviluppata della destra. Abitualmente la plica naso-labiale di sinistra è quasi del tutto appianata, l'angolo destro della bocca un poco stirato verso l'esterno, ed il solco labiale sottonasale anche esso diretto verso destra. Tutta la metà sinistra della faccia apparisce più carnosa, ed alla palpazione sembra costituita da parti molli più spesse che non a destra, la porzione corrispondente del mascellare inferiore e specialmente l'angolo della mascella, appariscono in modo evidente più sviluppati che a destra. Le orecchie sono poste in piano diverso, quella di sinistra più bassa che quella di destra. La conformazione dei padiglioni è presso a poco eguale, solo si nota che la conca è più profonda a



sinistra, e che da questo lato è molto più ampia l'incisura intertragica e più sporgente l'antielice.

Aperta la cavità boccale si notano a sinistra le gengive più spesse e voluminose, la metà della lingua da questo lato più grande, la volta palatina più abbassata e la tonsilla più sviluppata, esiste un solo dente incisivo inferiore sinistro. Il colorito della mucosa locale è completamente normale ed identico nei due lati. Misure del cranio e della faccia:

Diametro antero-posteriore massimo mm. 153.

Diametro trasverso mm. 127.

Indice cefalico mm. 83.

Diametro frontale minimo mm. 89.

Linea sagittale mm. 260.

Circonferenza massima mm. 455: metà destra mm. 220; metà sinistra 235.

Altezza totale della faccia mm. 69.

Diametro bizigomatico mm. 79.

Diametro brogniaco mm. 79

Distanza dal mento al trago: a destra mm. 75; a sinistra mm. 80.

Distanza dalla articolazione temporo-mascellare all'angolo della mascella stessa: a destra mm. 40; a sinistra 60.

Distanza dall'angolo della mascella alla protuberanza mentoniera: a destra mm. 60; a sinistra 80.

Collo. — Non presenta nulla di speciale all'infuori del maggiore sviluppo a sinistra. Nulla a carico della tiroide.

Torace — Presentasi bene sviluppato, anche qui si rileva tanto colla ispezione che colla palpazione il volume maggiore della metà sinistra.

Circonferenza del torace presa su di un piano che passa per il manubrio dello sterno, millimetri 410: emicirconferenza destra mm. 200; sinistra 210.

Circonferenza del torace presa a livello delle papille mammarie, millimetri 430: emicirconferenza destra mm. 210; sinistra 230.

Circonferenza del torace presa a livello dell'impianto della appendice xifoidea sullo sterno, millimetri 460: emicirconferenza destra mm. 220; sinistra 240.

Lunghezza della gabbia toracica presa lunga le linee ascellari medie: a destra mm. 110; a sinistra 130.

Addome. — *In toto* si presenta piuttosto voluminoso in rapporto all'età della bambina, però anche qui si nota il maggior volume a sinistra e specialmente nell'ipocondrio. Ricordo la linea mediana nettissima data dal colore della pelle, la quale passa a mezzo centimetro a sinistra dell'ombelico. Alla palpazione è indolente, e la parete mostra a sinistra una consistenza maggiore. In corrispondenza di questa parete, lateralmente si riscontra un accumulo di grasso da simulare un lipoma. Circonferenza dell'addome a livello dell'ombelico millimetri 450: emicirconferenza destra mm. 215; sinistra 235.

Nelle regioni dorso-lombari notasi uno sviluppo maggiore a sinistra ed alla palpazione egualmente consistenza maggiore dei tessuti.

Bacino. — All'ispezione non mostra deformità, però le misure danno i seguenti risultati:

Dal coccige alla spina iliaca anteriore superiore: a destra mm. 82; a sinistra 90.

Dalla spina illiaca anteriore superiore alla sinfisi pubica: a destra mm. 70; a sinistra 80.

Si ha quindi, quantunque molto limitato, uno sviluppo maggiore della metà sinistra del bacino. All'esame dei genitali, si nota il grande labbro di sinistra più sviluppato di quello di destra.

Arti. — A sinistra più sviluppati, specie la mano, le parti molli più consistenti.

Arti superiori. — Lunghezza delle braccia presa dall'acromion al condilo esterno dell'omero: a destra mm. 90; a sinistra 105

Circonferenza del braccio, 3° superiore: a destra mm. 115; a sinistra 130.

Circonferenza del braccio, 3° inferiore: a destra mm. 120; a sinistra 125.

Lunghezza degli avambracci misurata lungo l'ulna dall'olecrano al processo stiloideo: a destra mm. 70; a sinistra 80.

Circonferenza dall'avambraccio, 3° superiore: a destra mm. 115; a sinistra 120.

Circonferenza dell'avambraccio, 3° inferiore: a destra mm. 90; a sinistra 100.

La mano poi sinistra ha un volume rilevante, ciò è dato dalla pelle in principal modo, la quale presenta nelle regioni dorsale e palmare un ispessimento notevole di tutti gli strati cutanei, e specialmente nella regione palmare degli strati cornei. In questa regione i tessuti cutanei sono aderenti profondamente all'aponevrosi, e si notano quindi dei solchi molto profondi. Questi solchi esistono, ma meno pronunziati, anche nella regione dorsale. La consistenza della pelle è dura elastica; si nota pure una piccola deviazione all'interno dell'ultima falange del 4° dito.

Le unghie sono completamente normali.

Lunghezza massima della mano: a destra mm. 85; a sinistra 100.

Larghezza massima della mano: a destra mm. 50; a sinistra 60.

Nell'arto inferiore sinistro si osserva uno sviluppo pronunziatissimo della natica.

Lunghezza degli arti inferiori presa dal gran trocantere al malleolo esterno: a destra mm. 210; a sinistra mm. 230.

Circonferenza della coscia nel suo terzo medio: a destra mm. 175; a sinistra mm. 190.

Circonferenza della gamba presa nel suo terzo medio: a destra mm. 140; a sinistra mm. 160.

Lunghezza del piede presa dalla punta dell'alluce al centro del calcagno: a destra mm. 90; a sinistra mm. 100.

Circonferenza del piede presa a livello dell'impianto delle dita: a destra mm. 105; a sinistra mm. 125.

Esame degli organi interni. — *Cuore.* — La punta batte nel quinto spazio intercostale mezzo centimetro all'interno della linea mammillare. Aree di ottusità relativa ed assoluta completamente normali. All'ascoltazione suoni e toni del tutto fisiologici.

Polmoni. — Tipo di respirazione costale superiore, espansione inspiratoria

di un centimetro, identica nelle due parti. Fremito pettorale normale. Risuonanza pulmonale fisiologica, limiti pulmonali normali. Respiro puerile fisiologico. Atti respiratorii oscillanti fra i 20 e i 30 al minuto primo.

Organi addominali. — Non presentano nulla di anormale.

Organi dei sensi specifici. — *Tatto.* – La sensibilità tattile è impossibile determinarla. La dolorifica provata con uno spillo si mostra completamente normale su tutto il corpo ed uguale nelle due metà, perchè la bambina reagisce con movimenti di difesa alle punture anche leggiere. Le sensazioni termiche del caldo e del freddo sembra sieno avvertite.

Vista. — La rima palpebrale sinistra è più estesa della destra per circa 5 millimetri. Tutto il bulbo sinistro è più grande del destro, la misura di questa maggiore grandezza riesce impossibile, solo si può ottenere quella della cornea, la quale presenta un diametro di 2 millimetri più lungo. Le cornee di ambedue i lati son limpide e trasparentissime, lasciano al di sotto vedere le iridi, color castagno oscuro. I fori pupillari sono pressochè identici in ambedue gli occhi ed hanno le due pupille identica reazione alla luce ed alla oscurità. Nell'occhio sinistro vi è leggero nistagmo e strabismo interno.

Esame oftalmoscopico. — Colla illuminazione laterale obliqua i mezzi rifrangenti in ambedue gli occhi sono perfettamente normali, iridi un poco torbide. Esiste rifrazione miopica in ambedue gli occhi. Nell'occhio destro il campo retinico è molto pallido, la pupilla biancastra, i vasi esilissimi. Nell'occhio sinistro il campo retinico è più roseo, esistono punteggiature sparse e rade per tutto il campo coroideale di colore rosso vivo, la pupilla pure biancastra tendente al roseo meno dell'occhio destro, presenta dei vasi di aspetto normale. Si può pensare ad una leggera coroidite infantile dell'occhio sinistro, molto probabilmente determinata dalla distensione del globo oculare stesso. Il riflesso palpebrale esiste in ambedue gli occhi. In quanto alla visione, solo si può dire che la bambina percepisce gli oggetti che si mettono avanti i suoi occhi e separatamente avanti l'uno e l'altro.

Udito. — Le sensazioni acustiche dei suoni e dei rumori sono egualmente bene avvertite dai due lati.

Olfatto. — Sembra che non esista. Provato con benzoino, acido fenico, tintura di valeriana, la bambina non mostrò alcun cenno di percezione.

Gusto. — Percepisce bene l'acido, il salato, il dolce sopra le due metà della lingua.

Motilità. — Difficile trattandosi di un bambino il giudicare dei movimenti dei globi oculari. Sembra che l'occhio sinistro non sempre riesca ad essere ruotato completamente all'interno ed all'esterno; certo è che di tanto in tanto ambedue i globi oculari, specialmente quando la bambina fa dei bruschi movimenti di lateralità, sono animati o si vedono animati da scosse nistagmiformi in direzione orizzontale. Quando piange, la rima palpebrale di sinistra rimane sempre alquanto aperta, il labbro destro viene stirato all'esterno e la plica naso-labiale di sinistra diviene più appianata dell'ordinario. (*Continua*).

Tip Nazionale di G. Bertero e C. (52) L. Trimani, *segr. resp.*

Anno XI. Roma, febbraio 1904 Vol. XI-M. (fasc. 2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

diretto dal Prof. G. BACCELLI

La cura del periodo iniziale della nefrite acuta col metodo del Prof. G. Baccelli

esposta dal dott. S. DE ROSSI, assistente

Il prof. Baccelli, tornato fra noi, ha voluto inaugurare le sue lezioni intrattenendoci su di un caso di nefrite acuta, curato col salasso dal piede.

Ho creduto utile, pubblicando la storia dell'infermo, di riassumere dalla sua lezione gli speciali dettami terapeutici del mio illustre maestro e di farli seguire da alcuni precetti sulla dietetica delle nefriti secondo la Scuola clinica di Roma, perchè questi precetti hanno ricevuto dalle ricerche di chimica biologica moderna la più ampia conferma.

Sono oramai passati parecchi decenni dacchè il prof. Baccelli (1) ha pensato ed applicato questo metodo di cura. E dalla nostra Scuola più volte furono fatte comunicazioni di casi curati e guariti con l'applicazione di questo metodo, Schupfer (1) (2).

Però dobbiamo riconoscere che il mezzo proposto è ancora poco applicato nella pratica, sebbene, impiegato secondo le indicazioni stabilite, esso dia dei risultati veramente splendidi. La ragione di ciò credo che vada ricercata sopratutto nel discredito nel quale dopo lunghe ed aspre discussioni è caduta la terapia delle sottrazioni sanguigne nelle malattie flogistiche in generale.

Ma nel caso del rene c'è da pensare che le sue condizioni specialis-

sime di circolazione e l'importanza che la retta circolazione ha sulla funzione e sulla vita stessa dell'organo, pongono il problema sotto un punto di vista molto diverso di quello che esso ha quando si tratti di una flogosi di qualunque altro organo. Ed è precisamente da questo speciale punto di vista che il Baccelli ha considerato e risolto il problema terapeutico. Non sarà però infruttuoso di vedere quale sia stata l'evoluzione che ha subìto la terapia del salasso nella nefrite.

Già prima di Bright, Blackall (3) attribuendo alla *costituzione inflammatoria* varie idropisie, aveva consigliato il salasso convalidando però il consiglio con ragioni che oggi non reggono più alla critica più elementare. In seguito Bright, che con le sue due memorie edite nel 1827-1836, fu il vero fondatore della patologia dei reni, consigliò come cura della nefrite acuta le sottrazioni sanguigne. È vero che ai tempi in cui scrivevano Blackall e Bright si aveva in grande onore questa terapia per le più svariate malattie, e quindi non fa meraviglia che essi la preconizzassero anche per la nefrite. Gli autori che seguirono più da vicino Bright, risentono un po' tutti delle vedute del grande osservatore inglese, ed anche su questo punto di terapia lo seguono.

Così vediamo in Francia Bouillaud e Broussais arrivare a dei veri eccessi e consigliare il salasso spinto al punto da anemizzare fortissimamente gli infermi.

Il Frerichs, nella sua monografia sulla malattia di Bright, dice che quando l'iperemia e la incipiente essudazione rappresentano la principale alterazione dei reni, sono consigliabili le sottrazioni sanguigne generali o locali. Del resto, però, egli era tiepido sostenitore di questa terapia e solo in alcuni casi, con grande dolorabilità dei reni, con polso duro e pieno, la consigliava decisamente.

Bartels invece la condannò in qualunque forma di nefrite acuta o cronica e solo la volle riservata ai casi di uremia con eclampsia.

In seguito, perdutasi quasi, nelle abitudini della medicina, la terapia del salasso, anche nella cura della nefrite cadde in disuso. Così che Labadie Lagrave, nel trattato edito a Parigi nel 1888, si mostra contrario al salasso nella terapia della nefrite acuta e poggia la sua astensione sul fatto che non conviene, in una malattia già di per sè così debilitante come la nefrite acuta, sottrarre ancora appositamente sangue dal circolo.

Gli è che questi autori, impressionati dalle geniali ricerche, che proprio in quell'epoca si compivano, circa l'azione dei veleni endogeni ed esogeni sulla genesi delle nefriti, portavano anche nel campo terapeutico tutta la loro sollecitudine a diluire o ad espellere questi veleni per altre vie; e minor calcolo tenevano dei danni anatomici e funzionali che quei veleni e quelle tossine portavano sul rene e sulla sua circolazione. Mentre

è precisamente a questi danni secondari, indotti dalle prime alterazioni cellulari, che si debbono moltissime delle conseguenze gravi nel corso della nefrite acuta.

Baccelli infatti, che per il primo, contro la teoria meccanica di Toussaint, elevò su ragioni cliniche la teoria delle sostanze tossiche, teoria che oggi è riconosciuta da tutto il mondo scientifico, fece notare che qualunque sia il processo nosogenico della nefrite acuta e specialmente della glomerulo-nefrite, il danno che è comune a tutte è la stasi venosa. Il Clinico di Roma ha insistito massimamente sui fatti meccanico-idraulici che si svolgono sul rene infiammato massimamente nella glomerulo-nefrite. In essa gli essudati e i leucociti che si raccolgono nella capsula di Bowmann stringono da per tutto il glomerulo e vi apportano uno stato paralitico, rendendo così quest'organo principe della funzione renale, impari all'ufficio suo. L'impedito afflusso arterioso nella compagine del rene, aumenta, fin dal primo inizio della flogosi, la pressione intracardiaca fino a dilatare ed ipertrofizzare il sinistro ventricolo; meccanismo questo già dimostrato da Traube. Ma dall'aumento della pressione generale il rene non può giovarsi per lo stato di impervietà nel quale si trovano le finissime diramazioni dell'arteria renale; qui la pressione come anche la velocità del sangue arterioso debbono essere diminuite.

Nel sistema venoso del rene, per lo contrario, ecco ciò che accade. Il corso venoso della cava addominale, giunto che sia all'altezza delle vene renali, incontra il sangue proveniente dai reni che dovrebbe entrare come centripeto ed affluente nella cava inferiore. Ma tanto questa quanto le vene renali sono sprovviste di valvole e però diminuita grandemente, nel rene, come abbiamo veduto, la pressione arteriale a tergo, la corrente venosa necessariamente si inverte e si viene a costituire, nel rene, una dannosa e crescente iperemia venosa.

Congestione venosa significa stato anossiemico dei tessuti e quindi sfacelo e caduta degli epiteli più nobili con tutti i gravi disturbi nella funzione dialitica. Di qui l'idea del mio illustre maestro di diminuire questa pressione venosa, per indurre nel rene lo squilibrio normale tra la pressione arteriosa e venosa, che è il momento efficiente della circolazione fisiologica.

Si comprende come in questo stato di cose, il salasso dalle vene del piede proposto dal Baccelli, sia il massimo presidio terapeutico che possiamo impiegare; giacchè è noto che le sottrazioni sanguigne quanto più sono fatte distalmente da un dato organo tanto più fanno risentire i benefici effetti sopra di esso: tanto più poi che non si può sperare un'azione compensativa delle piccole venine che dal rene si avviano alle capsule soprarenali al fascetto adiposo o agli ureteri.

Decongestionando il sistema della cava inferiore si deve produrre subitamente ed in misura conspicua un abbassamento della pressione anche nelle emulgenti.

La diminuzione della pressione nel sistema venoso del rene, ristabilisce la differenza di pressione fra il glomerulo e le origini della emulgente e quindi la circolazione si compie meglio, gli elementi epiteliali sono meglio nutriti, la funzione dialitica viene ristabilita.

La quantità di sangue che si deve estrarre varia naturalmente da individuo ad individuo e negli adulti non deve essere minore di 300 cmc.; nei bambini deve essere proporzionalmente diminuita.

Come si vede, il meccanismo di azione del salasso dal piede nella nefrite acuta, ammesso dalla Scuola di Roma, è molto diverso sia da quello che generalmente è ammesso per l'uremia, sia anche da quello che si deve ammettere per il salasso praticato come usualmente si fa da una vena del braccio. Nè si può opporre la nozione etiologica, ormai certa, delle sostanze tossiche, a questo metodo di cura ideato dal Baccelli che per il primo seppe dare a questi prodotti nocivi tutto il loro gran valore patogenetico; giacchè se queste sostanze tossiche sono la origine prima del disturbo infiammatorio è certo che il disturbo idraulico che subito ne consegue è quello che apporta i danni più gravi alla funzione dialistica.

In Francia Talamon e Lecorché (5) si schierarono apertamente dalla parte dei sostenitori della terapia del salasso nella nefrite acuta e si dichiararono convinti che il salasso fatto a tempo e con misura constituisce una delle migliori medicazioni delle invasioni infiammatorie di cui è sede il rene. È specialmente nelle lesioni prettamente infiammatorie che l'indicazione è netta, quando cioè le urine sono scarse, scure, fortemente albuminose. Il vantaggio che si deve attendere è quello dovuto alla decongestione del rene ed al miglioramento della sua circolazione.

Il Brault (6) è partigiano del salasso nella nefrite acuta ma solo quando minacci l'uremia; dice che quando l'oliguria e l'anuria annunciano l'inizio della uremia, sono alcune volte sufficienti leggere modificazioni dello stato del circolo intrarenale, perchè avvenga il deflusso urinario e siano tolti i gravi pericoli cui si andava incontro. Basta togliere 300-500 grammi di sangue per ottenere talora un resultato favorevole; se però gli accidenti non hanno ceduto il salasso si può ripetere lo stesso giorno od il seguente.

Il Klug (7) è pure favorevole al salasso nella nefrite acuta e cita un caso nel quale i cardiocinetici ed altre cure mediche non avevano portato alcuna variazione sugli edemi e sulle urine ed un salasso di 150 cmc. bastò a diminuire notevolmente l'ematuria.

Il Senator (8) invece sostiene che nelle nefriti acute il salasso è senza influenza sul rene, e che l'applicazione locale di sanguisughe o di coppette serve solo a togliere il dolore. Riserva il salasso a casi di uremia con edema polmonare.

Modernamente e specie in Francia si è tornati all'idea di decongestionare il rene adoperando sottrazioni sanguigne locali a mezzo di coppette scarificate o di sanguisugi nel triangolo lombare.

E Muselier (9) pur non parlando del salasso accenna a questi altri mezzi per decongestionare il rene.

La ragione d'essere di questo sanguisugio locale la si deve cercare nelle anastomosi vascolari che congiungono la circolazione renale con quella delle pareti del tronco e specialmente del triangolo lombare.

A questo stesso scopo Klemperer, Israël, Pousson hanno proposto la nefrotomia. Questa provocando un abbondante scolo sanguigno decongestionerebbe il rene, modererebbe la diapedesi, favorirebbe l'uscita dei bacteri e dei detriti cellulari ingombranti i tubuli e renderebbe più facile la eliminazione delle tossine accumulate.

Questa idea è sorta specialmente dopo l'osservazione di nefriti unilaterali e si è sperato di poter, incidendo il rene malato, arrestare il processo ed impedire la propagazione all'altro rene.

Ma c'è da osservare che la unilateralità del processo nefritico di origine ematica è una cosa molto rara e che, anche ammessa la possibilità di tale evenienza, è difficilissimo lo stabilire quale dei due reni sia il malato. Inoltre c'è da pensare che, infliggendo noi un trauma così forte sopra uno dei reni, potremo in qualche caso indurre un'azione inibitoria sulla secrezione dell'altro, e questo fatto, atteso che il primo rene è malato, avrebbe sicuramente un effetto letale. Queste azioni riflesse dalla lesione di un rene sull'altro sono note clinicamente da molto tempo e Spallitta (10) vi ha portato qualche anno fa il contributo sperimentale. Per tutte queste ragioni, oltre che per la gravità del trauma, il metodo della nefrotomia non ha fino ad ora trovato seguaci.

Riassumendo le vedute dei vari autori su questo argomento risulta che:

Alcuni sono contrari al salasso perchè stimano che le lesioni del rene non siano redimibili col migliorare della circolazione, dipendendo esse dalle sostanze tossiche che sono in circolo.

Altri lo reputano dannoso in quanto che la malattia per sè stessa è fortemente debilitante e temono di diminuire ancor più le resistenze dell'organismo.

C'è chi lo crede inutile in quanto che pensa che col salasso non si possa giungere a modificare la circolazione interna.

Altri infine lo credono utile perchè pensano che bisogna agire oltre che sulle sostanze tossiche circolanti anche sopra le modificazioni anatomiche che l'infiammazione porta con sè. Tra questi alcuni consigliano la nefrotomia, altri il salasso generale, altri il sanguisugio locale nel triangolo lombare, il Baccelli consiglia il salasso dalla vena del piede.

Quanto ai primi si deve osservare che, se è vero che le lesioni prime delle cellule renali dipendono dalle sostanze tossiche che eventualmente sono in circolo; non è giusto che gli sforzi terapeutici si riuniscano solo a neutralizzare o a rendere meno nociva l'eliminazione di essi. È giusto invece che si pensi anche, se è possibile, a correggere le modificazioni circolatorie che da quelle prime alterazioni dipendono. È logico il pensare che se arriveremo a rendere la circolazione migliore anche gli epiteli, meglio irrorati, opporranno una resistenza più valida alle cause che tendono a distruggerli o non soffriranno almeno di più per la viziata circolazione.

Quanto ai secondi, i quali pensano che per lo stato di depressione organica in cui si trovano i malati di nefrite acuta sia dannoso toglier loro altro sangue; c'è da osservare che se in generale nelle malattie infettive non è consigliabile il salasso, pure due o trecento grammi di sangue tolti da un organismo non possono avere alcuna influenza sullo stato di resistenza organica; e ciò tanto più quando per mezzo di questa sottrazione sanguigna si possa migliorare rapidamente la funzione di un organo depuratore di così grande importanza quale è il rene. Certo che apporteremo a quest'organismo un vantaggio molto più grande deostruendo un rene che poco funziona di quello che non avremmo portato a lui danno sottraendogli qualche grammo di sangue.

Di più grande importanza è l'obbiezione di quelli che reputano inutile il salasso perchè credono che con esso non si giunga a modificare la circolazione degli organi interni.

È questa una obbiezione, per così dire, pregiudiziale che conviene subito togliere. Ebbene, alle esperienze di laboratorio le quali starebbero a provare la poca o nessuna azione delle deplezioni sanguigne sul circolo generale, noi obbiettiamo un fatto clinico di non dubbia interpretazione quale la rapida scomparsa di un edema polmonare in seguito a salasso. Così che Huchard (11), Thierry (12) ed ultimamente Fissinger (13), lo consigliano caldamente quando occorre modificare la circolazione degli organi interni in modo rapido, sebbene non molto duraturo.

E veniamo infine a discorrere di quelli che credono utile il salasso nel primo stadio della nefrite per produrre una circolazione più attiva nel rene. Già abbiamo detto le ragioni per le quali il metodo della nefrotomia proposto da Klemperer ed Israël non va accettato. Il sanguisugio locale

che secondo Senator (8) non ha altro scopo che quello di togliere il dolore è per Muselier (9), e gli autori più moderni un mezzo atto a decongestionare il rene; e, secondo noi, lo stesso fatto trovato da Senator che cioè il dolore diminuisce, prova che il sanguisugio locale ha una influenza certa sulla circolazione intrarenale. Questa influenza però la esplica soltanto a mezzo delle scarse e sottilissime vene capsulari che sono in rapporto colla circolazione cutanea. E pensando invece alla larga via di comunicazione prescelta dal Baccelli (vena emulgente, cava inferiore, iliaca, safena esterna) non c'è chi non veda di quanto superiore è il metodo della Scuola nostra, a paragone di tutti gli altri che sono stati proposti in seguito.

Ecco ora l'esposizione del caso clinico che fu tema della lezione del prof. Baccelli e che serve molto bene a dimostrare la giustezza della teoria del salasso come è ammessa dalla Clinica di Roma.

P.... C.... di anni 7 romano è accolto in Clinica il giorno 13 novembre.

Dalle indagini anamnestiche fatte presso i genitori del piccolo infermo non si ricava nulla di interessante nè dal lato degli ascendenti nè in quello dei collaterali. Soffrì 2 anni or sono di rosalia che decorse regolarmente e lasciò in pochi giorni l'infermo completamente ristabilito. In seguito ebbe per vari mesi una eruzione eczematosa al cuoio capelluto ed al dorso ma anche questa da più di un anno è guarita, non lasciando alcuna traccia di sè.

Ai primi del mese di novembre di quest'anno i genitori si avvidero una mattina che il piccino aveva febbre e che gli si erano tumefatte le glandole sotto mascellari a destra. Si lamentava di dolore alla gola specie nell'atto del deglutire. Era un po' affannato, aveva poca tosse. La febbre piuttosto alta e i disturbi a carico della gola cessarono in 3 o 4 giorni ed il piccolo infermo sembrò completamente ristabilito.

Non fu chiamato allora nessun sanitario e non si sanno perciò notizie più dettagliate sulla natura e sulla entità dell'affezione sofferta.

Le indagini fatte allo scopo di conoscere se il bambino avesse avuto contatti con malati di scarlattina o se tale malattia si fosse sviluppata nelle vicinanze della sua abitazione riuscirono completamente negative.

Due giorni dopo che l'infermo si era rimesso dalla indisposizione descritta, cioè verso il 9 di novembre i genitori si avvidero che le palpebre e la faccia del paziente erano notevolmente tumefatte ed il giorno dopo si avvidero che i gonfiori si erano estesi a tutto il corpo. Contemporaneamente notarono che le orine erano divenute scarse e di colorito rosso vivo. Il 10 novembre inviarono l'infermo all'ospedale di S. Spirito e il 13 fu accolto in Clinica.

All'esame obbiettivo notammo:

Colorito della cute e delle mucose molto pallido. Edema discreto delle palpebre e della faccia, edema più grave delle gambe e delle coscie: meno edematosa la cute dell'addome e del dorso.

Su tutte le stazioni glandolari si palpavano piccole glandole dure indolenti, mobili, più sviluppate erano le glandole nelle regioni sottomascellari specialmente a destra.

Il piccolo infermo teneva qualunque decubito nel letto, non era affannato, non aveva tosse.

L'esame della retrobocca mostrò ancora un lieve arrossamento di tutta la mucosa e fece vedere le tonsille un po' tumefatte che sporgevano dagli archi palatini. Non aveva però alcun dolore e la deglutizione si compiva perfettamente.

All'esame dell'apparecchio polmonare si notò che non esisteva liquido nel cavo pleurico,

che i bordi polmonari erano nei loro confini fisiologici, che scorrevano bene negli atti respiratori e che davano ovunque risonanza polmonare normale. Il murmure vescicolare all'ascoltazione appariva su tutto il torace un po' aspro; la espirazione era fisiologica e non si udivano rumori accessori.

All'esame del cuore; l'ictus della punta era visibile al 5° spazio intercostale sulla linea mammillare ed era abbastanza diffuso e sollevante. L'area di ottusità relativa si trovava sulla marginale dello sterno al 3° spazio e a destra non oltrepassava lo sterno.

La triangolazione col metodo della Scuola fa vedere un triangolo equilatero di cui il lato misura centimetri 8.

All'ascoltazione sulla punta il primo tono è accompagnato da un rumore di soffio che si rende più manifesto verso la base del cuore.

I toni tanto sulla polmonare che sull'aorta sono accentuati.

All'esame dell'addome non si trovano tracce di liquido nella cavità peritoneale. Il fegato e la milza sono nei confini fisiologici. Le funzioni intestinali si compiono normalmente.

Le orine esaminate dopo trascorse le prime 24 ore di degenza in Clinica davano il seguente reperto:

Quantità 1100. Peso specifico 1011. Reazione acida. Colore rosso vivo. Erano torbide per la enorme quantità di sangue che contenevano e lasciate nel bicchiere facevano vedere un sedimento abbondantissimo rosso vivo, mentre la parte superiore, resasi limpida, conservava ancora una tinta fortemente rossa.

L'albumina era sopra l'1 per mille. Il sedimento esaminato al microscopio dava l'impressione che si ricava esaminando una goccia di sangue, tanto erano numerose le emazie. Ed in mezzo ad esse abbondantissimi i cilindri ematici, i cilindri epiteliari; più scarsi i cilindri granulosi e le cellule renali.

Riassunto dei diari. — Si pose in letto il piccolo infermo involto in coperte di lana, gli si posero delle bottiglie con acqua calda ai lati e tra le gambe, si lasciò a dieta esclusivamente lattea ed intanto per 5 giorni consecutivi si esaminò giornalmente l'urina emessa nelle 24 ore.

Ad onta della cura igienica nella quale si era posto il piccolo paziente le orine non mostrarono alcun miglioramento nella loro composizione. Gli edemi per verità andavano un po' diminuendo, non erano comparsi sintomi riferibili ad intossicazione uremica ma le orine in questi 5 giorni di osservazione si mostrarono ostinatamente simili a quelle esaminate il primo giorno. E cioè di quantità presso che normale con un peso specifico piuttosto basso, di colorito intensamente rosso; lasciate nel bicchiere davano ogni giorno quell'abbondante sedimento rosso vivo costituito da sangue rimanendo la parte superiore del bicchiere più limpida ma intensamente colorata.

L'albumina oscillò fra i $^3/_4$ e l' 1.50 per mille e dai preparati microscopici si ricavava sempre lo stesso reperto abbondante di emazie, di cilindri ematici, di cilindri granulosi, di cellule epiteliari.

In queste condizioni il 19 novembre alle 4.30 pomeridiane si praticò un salasso ad una vena del piede sinistro estraendo intorno ai cmc. 100 di sangue.

Il piccolo infermo sopportò benissimo l'atto operativo ed involto nelle coperte di lana fu posto di nuovo a letto.

Le urine emesse fino al momento del salasso furono accuratamente riunite e poste da un lato, separandole così da quelle che avrebbe emesso dopo l'operazione. Durante la notte riposò tranquillo come di ordinario ed al mattino seguente si procedette all'esame dei due saggi di urina.

Quelle emesse prima del salasso davano il seguente reperto:

Quantità 800 cmc. P. S. 1020, colorito rosso-vivo, torbide, abbondantissimo sedimento rosso in fondo al bicchiere. Albumina 1.50 per mille. Cilindri ematici, emazie in quantità enorme.

Quelle emesse dopo il salasso e cioè nella nottata davano il reperto seguente:

Quantità 850 cmc. P. S. 1019. colorito giallo-rossastro. Scarso sedimento in fondo al vaso di colorito roseo. Albumina diminuita di circa la metà, 3/4 per mille.

All'esame microscopico non si aveva più l'impressione di esaminare del sangue puro, ma al contrario le emazie erano molto più scarse, come pure meno abbondanti i cilindri ematici che però ancora vi si rinvenivano.

All'esame comparativo del colore dei due bicchieri contenenti le urine la diminuzione del sangue nel secondo colpiva in modo sorprendente.

In seguito si fecero tenere divise le urine del giorno da quelle delle notte e potemmo constatare, che queste erano sempre un po' più colorate di quelle del giorno.

Ma la intensità del colore andò rapidamente diminuendo così che nei diari si trova registrato il giorno 22, a due giorni di distanza del salasso, color lavatura di carne; il 23 color giallo-rosa ed il 24, a solo 4 giorni di distanza dal salasso, è completamente scomparso anche il colorito rosa e l'urina si presenta di colore giallo-pallido e tale si mantiene fino al presente.

La quantità delle urine è andata un poco aumentando e si mantiene intorno ai 1400 cmc. Il peso specifico ha oscillato intorno ai 1012. La quantità di albumina è scesa rapidamente ed ora si mantiene a poco più che tracce. Anzi da due giorni la quantità di albumina è imponderabile e solo con i reattivi più delicati si riesce a dimostrarne la presenza.

Il sangue è completamente scomparso. Il sedimento anche dopo prolungata centrifugazione è negativo. Gli edemi sono scomparsi fin dal giorno 23 novembre e non residua che un leggerissimo edema delle palpebre.

In questo caso, nel quale si potè applicare il salasso soltanto pochi giorni dopo l'inizio della infiammazione renale, l'effetto di un solo salasso fu veramente meraviglioso e completo.

Il vantaggio che prima di ogni altro si fece palese fu la grande diminuzione del sangue nelle orine: e questo stesso effetto si trova registrato in tutti i casi già pubblicati da altri. A questo primo effetto benefico è succeduto a breve distanza l'aumento delle orine, la diminuzione dell'albumina fino alla scomparsa e la diminuzione degli elementi patologici nel sedimento.

Ora questo modo di reagire, del soggetto in studio, al salasso del piede, porta, se non m'inganno, una bella conferma alle vedute del Baccelli. La diminuzione del sangue nelle orine fu il primo sintomo osservato ed era naturale che così fosse dal momento che l'effetto immediato del salasso è quello di toglier via la stasi venosa che è la causa della ematuria renale; il secondo effetto poi fu l'aumento delle orine e la scomparsa degli elementi patologici del sedimento ed anche questo era naturale che così fosse dal momento che ristabilita la circolazione del rene occorre poi un certo tempo al ripristinarsi degli epiteli che dalla anossiemia erano stati danneggiati.

Ma non è a credere che il salasso dal piede guarisca sempre e tutte le nefriti acute. Ve ne sono di quelle nelle quali o la quantità o la natura dell'agente infettivo è tale da non risentire vantaggio dalle migliorate condizioni del circolo che noi provochiamo col salasso e allora vedremo, dopo un periodo di uno o due giorni di miglioria, tornare i sintomi

della stasi venosa renale col peggioramento della qualità delle orine emesse.

Il prof. Baccelli consiglia di ripetere il salasso una seconda od anche una terza e quarta volta. Egli ha veduto, in qualche caso, il miglioramento, che non manca mai dopo ciascun salasso, farsi permanente soltanto dopo averne praticati tre o quattro.

In ogni modo quello che noi domandiamo al salasso e quello che certamente esso ci dà è di migliorare le condizioni circolatorie del rene e di far sì che, gli elementi istologici più nobili, non soffrano per lo stato di asfissia in cui cade il rene. Con questo solo mezzo si riesce moltissime volte, già al primo tentativo, a ricondurre il rene nella sua vita normale; altre volte per la pervicacia o per l'abbondanza dell'agente infettivo occorre di ripetere il rimedio tre o quattro volte.

Un altro punto sul quale, giustamente, insiste il mio maestro è quello del tempo in cui si deve praticare il salasso. Ed egli consiglia di farlo il più presto che sia possibile. Infatti è chiaro che è necessario di intervenire quando ancora i danni sugli epiteli renali non si sono esplicati; perchè una volta degenerato o distrutto l'epitelio funzionante, quale vantaggio potremo ricavare da una circolazione migliore? Questa porterà il suo ossigeno su parti che anatomicamente non sono più redimibili e rimarranno per ciò inette al loro primitivo ufficio.

Accade qui, ciò che accade sperimentando sugli animali cui si chiude l'arteria o la vena emulgente. Se dopo poco tempo si ridà libero corso al sangue si nota sul principio albuminuria ed ematuria, ma ben presto tutto rientra nell'ordine; ma se la chiusura dei vasi si protrae a lungo allora la funzione o non si ristabilisce o si stabilisce soltanto incompletamente.

*
* *

L'altro precetto terapeutico consigliato dal Baccelli ai nefritici, riguarda la loro dieta e trova nelle ricerche analitiche moderne la più ampia ragione d'essere.

Sono molti e molti anni che il Baccelli prescrive di tenere i nefritici a dieta lattea assoluta o a dieta latteo-idrocarbonata a seconda della gravezza della nefrite di cui si tratta; ma consiglia di dar loro a bere dell'acqua distillata in dosi forti. Il metodo, che pure nelle mani sue e dei suoi allievi ha dato sempre buoni risultati, non ha trovato, che io mi sappia, una grande applicazione fuori dell'ambiente clinico; ecco perchè credo utile intrattenermici.

È nota l'importanza che si è data in questi ultimi tempi al cloruro di sodio nella genesi degli edemi nefritici. Widal e Javal (14), variando

bruscamente l'introduzione del cloruro di sodio ad un nefritico, provocarono in lui o una idratazione dei tessuti fino alla comparsa degli edemi o una disidratazione completa con poliuria fino alla scomparsa di qualunque edema, e ciò indipendentemente dal genere di alimentazione e solo in dipendenza della maggiore o minore quantità di Na Cl somministrato. Lo stesso fatto provarono Achard e Claud (15). Di qui l'indicazione terapeutica che questi autori e Strauss (16) diedero di diminuire al possibile l'introduzione del cloruro di sodio, nelle nefriti specialmente parenchimatose accompagnate da versamenti ed edemi. Il cloruro di sodio traversa con difficoltà il rene malato, si trattiene nei tessuti ove richiama dell'acqua. Esiste dunque nei nefritici una diretta ritenzione di sale che porta con se una idratazione dei tessuti che lo contengono.

Ora poi si è portati a credere che anche gli edemi dei cardiaci scompensati siano sotto una certa dipendenza della introduzione del cloruro di sodio.

Infatti Achard (15) vide aumentare il liquido pleurico di un cardiaco cui aveva somministrato una forte dose di Na Cl e Strauss (17) notò che se uno scompenso cardiaco è durato lungo tempo, i cardiocinetici quando portano la poliuria portano anche ad una forte eliminazione di cloruro di sodio, che evidentemente deve essere rimasto immagazzinato nei tessuti in tutto il tempo dello scompenso cardiaco; inoltre egli vide direttamente la percentuale del cloruro di sodio, nei tessuti di morti in seguito a scompenso cardiaco di lunga durata, molto al di sopra di quello che Hammersten dà come fisiologico. Anche in questo caso sarebbe il cloruro di sodio che rimane nei tessuti quello che produce l'edema. Con le conoscenze odierne dunque le indicazioni terapeutiche nei casi di scompenso cardiaco e nefritico hanno un punto in comune: la diminuzione nella introduzione del cloruro di sodio.

Sorge qui spontanea e parallela la questione circa la quantità d'acqua da somministrare ai nefritici. Questo problema è stato oggetto di molte discussioni e fa meraviglia che recentemente il Muselier (9) lo sfiori appena consigliando solo l'ipodermoclisi più volte al giorno nei casi di urine scarse con tensione vasale molto forte. Eppure il problema è di somma importanza pratica.

Strauss (17) crede che l'acqua si debba diminuire ai nefritici solo nei disturbi massimi di compenso ma in tutti gli altri casi, quando cioè il cuore è valido, bisogna somministrare acqua perchè con essa si aumenta la diuresi, si diluiscono le sostanze solide e si rendono quindi meno nocive per i reni. Lo Strauss cita un caso nel quale dopo una oliguria di più giorni si osservò un forte miglioramento introducendo non soluzione di cloruro di sodio ma acqua pura col metodo Wernitz (18). Le

ricerche anteriori, di cui abbiamo tenuto parola, giustificano il procedimento di Strauss di somministrare acqua pura in luogo della soluzione fisiologica di cloruro di sodio; però precisamente per queste vedute moderne appare molto più utile, come per intuizione clinica ha consigliato il Baccelli, di somministrare acqua distillata. Questa riuscirà utile sia per la mancanza assoluta di cloruri, sia perchè potrà più facilmente diluire il cloruro di sodio esistente nei tessuti e provocarne l'eliminazione.

Inoltre il Loeper (19) che ha fatto uno studio accurato della urinazione in seguito alla introduzione di liquidi a tensione osmotica varia, ha veduto che le soluzioni ipotoniche entrano rapidamente in circolazione, portano ad una rapida diluizione delle sostanze disciolte nel sangue e determinano la poliuria. È noto che tali soluzioni ipotoniche non possono essere impiegate per via endovenosa perchè portano gravi danni al sangue; ma l' introduzione per os non riesce nociva mentre conserva tutti i vantaggi.

Nel caso poi di nefrite, la somministrazione di una soluzione ipotonica ha anche il vantaggio di risparmiare l'acqua dell'organismo che sarebbe distolta per diluire il Na Cl trattenuto nei tessuti; e favorendo la diuresi, di allontanare col cloruro di sodio, le altre sostanze tossiche. Non andavamo dunque errati quando sul principio dicevamo, che l' intuizione clinica del Baccelli di somministrare ai nefritici acqua distillata, aveva ricevuto dagli studi moderni di chimica biologica la più ampia conferma.

LETTERATURA.

1. SCHUPFER. *Il salasso dal piede nella nefrite acuta*, ecc. VII Congr. di Med. Int. Roma, 1896.
2. SCHUPFER. *Il salasso dal piede nella nefrite acuta*. Supp. del Policlinico, 1897.
3. BLACKALL. *Observ. on the nature and cure of dropsies*. London, 1813, p. 216.
5. LECORCHÉ e TALAMON. *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright*. Paris, 1887, p. 645.
6. BRAULT in CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. Trattato di patol., vol. 5°.
7. KLUG. Wiener med. Press. 1895, n. 31.
8. SENATOR. *Die Nierenkrankheiten*. Speciell. Path. u. Th. v. Prof. Nothnagel. Vol. XIX.
9. MUSELIER. *Traitement des nephrites*. Bull. général de Thérapeut., 1903, f. 2, 3, 4, 5.
10. SPALLITTA. La Sicilia Medica. 1891, an. III.
11. HUCHARD. *Traité des maladies du coeur et de l'aorte*.
12. THIERRY. *La Saignée*. Thèse de Paris, 1887.
13. FISSINGER. Journal des Praticiens. 1902, n. 39.
14. WIDAL e JAVAL. Presse médicale. 1903, n. 51.
15. ACHARD et CLAUDE. Soc. méd. des hôpitaux. Giugno 1903.
16. STRAUSS. *Zur Behandlung und Verhütung der Nierenwassersucht*. Die Therapie der Gegenwart. Mai 1903.
17. STRAUSS. *Zur Frage der Kochsalz und Flüssigkeitzufhür bei Herz und Nierenkranken*. Die Therapie der Gegenwart. Ott. 1903.
18. WERNITZ. Citato da STRAUSS (17).
19. LOEPER. Presse médicale. Maggio 1903.

II.

Istituto di Clinica medica generale dell'Università di Pisa

diretto dal prof. G. B. QUEIROLO (Sezione malattie infettive)

L'importanza della ricerca batteriologica nella diagnosi clinica della difterite

per il dott. ALBERTO MICHELAZZI, primo assistente.

Per quanto poche malattie sieno state studiate quanto la difterite, dobbiamo nondimeno riconoscere che ben poche offrono maggiori cause di errore, nella loro determinazione etiologica.

Accade bene spesso infatti, che alla diagnosi clinica di difterite, non vada unito un corrispondente reperto batteriologico.

La causa di questa difficoltà, di accertare coll'indagine clinica la patogenesi della malattia, la si può parzialmente ricercare nel fatto che la lesione difterica, la vera pseudo-membrana, non è sempre l'esponente di un'alterazione prodotta dallo stesso microrganismo; altri microrganismi infatti possono concorrere o di per sè soli possono determinare lesioni niente affatto dissimili all'ispezione clinica, e sino ad un certo punto all'indagine istologica, da quelle determinate dal bacillo difterico; agenti chimici infine, possono nei loro effetti simulare un processo difterico. Ecco perchè noi dobbiamo fare un'esatta differenziazione, a seconda del significato anatomo-patologico o clinico, della parola difterite: anatomicamente parlando la parola difterite, implica la natura in sè del processo anatomo-patologico, anche astrazion fatta dall'agente determinante; clinicamente invece, questa parola oltre che il concetto dell' entità del processo locale, trae seco quello della causa batterica specifica. Si comprende quindi come spesso più della natura del processo che del processo locale in sè stesso debba preoccuparsi la clinica, e come sia di precipuo interesse la diagnosi di natura di qualunque lesione di apparenza difterica. Poichè non è infrequente il veder raggruppate sotto uno stesso nome entità morbose etiologicamente assai differenti, e quindi ben diverse nella loro evoluzione, gravità, prognosi, e terapia.

È inutile ricordare, poichè è di cognizione comune, che furono le prime ricerche ed osservazioni sistematiche del Bretonneau che stabilirono la specificità della malattia, e che fu questo ricercatore che traendo importanti deduzioni dalle sue ardue osservazioni epidemiologiche, giunse al concetto del *contagium animatum*, prima che l'indagine batteriologica

ne rivelasse il vero agente patogeno. Fu egli stesso che denominò la malattia difterite, e il suo allievo Trousseau che ne descrisse così dettagliatamente il quadro nosografico, che anche oggidì ben poco potremmo aggiungere a quello da lui descritto. Dobbiamo però riconoscere che assai frequentemente la difterite non viene improntata al quadro classico nosografico descritto dal Trousseau, e che alcune volte in tale malattia esistono difficoltà diagnostiche grandissime, e pressochè insormontabili.

Se infatti il più delle volte è relativamente facile l'affermare l'esistenza di una difterite, è assai meno facile altre volte e spesso quasi impossibile, il negare con sicurezza la natura difterica di alcune angine. Può infatti la difterite simulare un' angina catarrale, un' angina erpetica nei suoi primi stadi, giacchè tale processo non sempre è caratterizzato dalla presenza di pseudo-membrane, ma può anche decorrere sotto l'aspetto di una intensa iperemia, e tumefazione della mucosa.

Coi mezzi clinici comuni, non può quindi con sicurezza essere fatta la diagnosi della difterite: alcune angine pseudo-difteriche, poi, alcune volte gravi, altre volte mortali, dovute ad altri microrganismi che non al bacillo difterico, e che si possono svolgere col classico quadro clinico della difterite, con l'insorgenza perfino di paralisi nella convalescenza, aumentano ancora di più la possibilità dell'errore.

Per tale imbarazzo diagnostico, è d'abitudine in clinica il formulare diagnosi di difterite, quando di tale malattia esista tutta la sintomatologia; è a parer nostro per tale ragione, molto più ristretto il numero dei veri casi di difterite, di quello che spesso non apparisca da statistiche riferite, e basate solo sulla sintomatologia clinica presentata.

*
* *

Per le ragioni sopra esposte e per consiglio del mio maestro professore Queirolo al quale mi è grato rendere sentiti ringraziamenti, credei opportuno iniziare in quest'anno sopra un abbondante materiale clinico che ebbi a mia disposizione, una serie di ricerche, per la classificazione batteriologica delle diverse forme di angine e laringiti, in relazione alla sintomatologia clinica presentata, e alla pratica applicazione di tali ricerche alla diagnosi ed alla prognosi della malattia.

È noto come numerosi sieno stati i ricercatori che si sono occupati delle diverse varietà dei microrganismi che si riscontrano nelle forme difteriche e crupali, e cominciando dal bacillo di Löffler, per quanto morfologicamente caratteristico, noi sappiamo come bene spesso non sia cosa la più facile il poterlo identificare. Una serie di ricerche, dopo il 1884, epoca della scoperta del bacillo difterico, si sono rivolte alla differenziazione del vero bacillo difterico, da tutta quella numerosa serie di bacilli

pseudodifterici, tanto interessanti a conoscere e diagnosticare perchè straordinariamente simili al vero bacillo difterico, eppure da esso tanto diversi nei loro effetti patogeni. Astrazion fatta dagli pseudodifterici nel bacillo di Löffler stesso esistono differenze notevoli che il medico deve sapere apprezzare, perchè traggono seco la conoscenza delle varietà più o meno tossiche, dello stesso microrganismo.

Dello stesso bacillo difterico, si ha infatti la varietà breve e la varietà lunga, e tra queste due forme esistono notevoli differenze di virulenza. A tal proposito il Class ha studiato dal punto di vista clinico batteriologico una serie di casi di difterite, venendo alla conclusione che il bacillo corto di Klebs-Löffler produce tossine assai più virulente della varietà lunga, quantunque le manifestazioni locali da esso determinate, sieno meno estese e meno appariscenti. Nè d'altro lato sono meno gravi le difficoltà diagnostiche tra bacillo difterico e pseudodifterico.

A parte la quistione se si tratti di una varietà attenuata del bacillo di Löffler come vorrebbero il Roux, l'Yersin, il Wesener, o se effettivamente debba considerarsi come una entità microbica a parte, è di massimo interesse, specialmente per la prognosi della malattia, il saper differenziare il bacillo difterico dal pseudodifterico. Non è compito mio lo intrattenermi sui metodi adoperati per la diagnosi differenziale tra questi due microrganismi, ciò che si trova largamente esposto in qualunque moderno trattato di batteriologia; è utile insistere però sul fatto che sì l'uno che l'altro, possono determinare lesioni molto simili, ed il più delle volte impossibili a differenziare.

Dobbiamo infine in questo gruppo di microrganismi, far menzione dei cosidetti simildifterici, bacillo di Raymond, di Koch-Wecks, di Belfanti, ecc., che una recente pubblicazione di Pes, riporta tutti alla stessa identità biologica del bacillo di Löffler.

È in base alle moderne ricerche che si è potuto con sicurezza accertare come la membrana difterica non sia il prodotto dell'azione di un solo microrganismo, il bacillo difterico, ma che un'altra serie di microrganismi possano determinare lesioni assai simili, spesso non differenziabili assolutamente dalle vere forme difteriche.

Si son potute studiare forme anginose e laringee, con vera produzione di pseudomembrane, adenopatia, alito fetido, abbattimento, albuminuria, ed anche paralisi postume, determinate da altri microrganismi, ed a preferenza da cocchi.

È interessante a questo proposito riferire tra le altre l'osservazione di Concetti, che potè vedere e descrivere una piccola epidemia in un ospedale di Roma, con tutti i caratteri di una forma difterica, e nella quale furono colpiti sei bambini di cui due morirono, ed una infermiera che

durante la convalescenza ebbe paralisi del velopendulo. Non fu in nessuno di tali casi riscontrato il bacillo difterico, ma costantemente uno streptococco. E Bourges riferisce pure un caso di paralisi avvenuta in un bambino di 7 anni, in seguito ad un'angina pseudomembranosa di natura streptococcica. È lo streptococco, quello che più facilmente e con maggior frequenza determina le forme pseudodifteriche, come hanno potuto studiare Prudden, Chantemesse e Widal, Baginsky, Escherich; le ricerche di Jaccoud, Rendu, Menetrier, Maiocchi, pongono in evidenza la relativa frequenza con cui il diplococco di Fränkel può determinare forme pseudodifteriche. Assai più raramente è lo stafilococco piogene aureo (Fränkel, Uetter, Sevestre, Concetti), rarissimamente il *bacterium coli* secondo le due osservazioni del Rossi-Doria, e l'affermazione di Escherich, secondo il quale questo microrganismo avrebbe proprietà di formare stratificazioni fibrinose sulle mucose, e secondo la recente osservazione di Seitz, che potè costatare in una donna di 58 anni l'evoluzione clinica di una difterite, che aveva come causa determinante il *bacterium coli* allo stato puro. Non ci dilunghiamo a parlare delle associazioni microbiche della difterite; ognuno sa quale importanza ad esse sia stata assegnata e come sia necessario tenerle sempre presenti per l'importanza loro nel decorso, nel prognostico, nella terapia della malattia. In conclusione dobbiam dire che l'elemento causale del processo difterico è molto complesso, e non è lecito ormai considerarlo più, se non in casi eccezionali, esclusiva opera di un solo microrganismo. Ed in questo concetto, esagerando certamente l'importanza delle associazioni microbiche, e destituendo quasi il bacillo difterico di qualsiasi importanza nella produzione del processo specifico, due illustri ricercatori, il Baumgarten ed il Kassowitz, non esitarono ad emettere la loro teoria, secondo la quale non sarebbero al bacillo di Löffler da riferirsi i sintomi caratteristici della difterite.

Data la sua molteplice etiologia, e le associazioni microbiche che con tanta frequenza si riscontrano nel corso della difterite, sarebbe impossibile il fare un'esatta descrizione di questo processo morboso, che comprendesse tutte quante le forme cliniche sotto le quali esso può manifestarsi; è indubitato però che anche casi purissimi di difterite, possono decorrere con una sintomatologia clinica tutta speciale, e che la speciale sintomatologia di questa malattia, è sotto la diretta influenza di numerosi fattori, dalla resistenza e recettività organica maggiore o minore, dalla virulenza dell'agente patogeno, all'estensione del processo locale. Nè in questa malattia il decorso della temperatura ci può essere di qualche aiuto, nel giudizio diagnostico e prognostico. La linea termica nella difterite non riveste alcuna caratteristica, e mentre possiamo osservare altissime temperature in forme assai miti, non è infrequente di osservare forme gravi, forte-

mente tossiche, che decorrono con temperature miti, o alcune volte con assenza completa di temperatura, o con ipotermie. Nè la localizzazione speciale del processo, laringea o faringea ci potrà essere di grande aiuto nella diagnosi di natura; ci sarà utile per la prognosi, sapendo come, prescindendo dagli effetti meccanici locali, gli effetti generali sull'organismo delle forme primarie laringee sieno assai più miti di quelli determinati dalle localizzazioni alle fauci, per la scarsezza dei vasi linfatici, e quindi di assorbimento che esistono nel laringe, in confronto a quelli abbondanti che esistono alle tonsille, ai pilastri, al faringe.

Quanto siam venuti esponendo ci sembra sia sufficiente a dimostrare un fatto su cui noi vogliamo fissarci: che cioè sia cosa assai ardua nella maggioranza dei casi la diagnosi di natura di un processo difterico, solo basandoci sulla sintomatologia clinica; essa è così varia e mancante di specificità, che solo coll'indagine batteriologica è possibile con sicurezza determinarne l'etiologia; la frequenza con cui in clinica si ammette la difterite, non trova probabilmente sempre riscontro nella presenza del bacillo di Löffler.

*
* *

Ho portato le mie ricerche sopra 37 casi, su quasi tutti quelli cioè che sono in quest'anno stati accolti nella nostra sezione, pochi eccettuati, i quali non si prestarono per le nostre indagini. La tecnica adoperata è stata assai semplice, ed ho in questa seguito il metodo del Valagussa per la raccolta del materiale nelle forme della retrobocca, metodo che per mia esperienza consiglio, come assai pratico, e di sicuro resultato.

Con un tampone impregnato di agar glucosato sterile, posto all'estremità di una bacchetta di vetro, si raccoglie direttamente, per impressione, il materiale dalle localizzazioni pseudomembranose della retrobocca, indi si pone il tampone al termostato a 37°, e dopo 12-24 ore se ne fa l'esame batteriologico, preparando una serie di vetrini cuoprioggetti per impronta sulle diverse parti del tampone. Questo a preferenza per la costatazione del bacillo difterico. Contemporaneamente da piccoli frammenti di pseudomembrane asportate eseguivo altre culture per strisciamento in serie sopra substrati solidi, agar, siero di sangue coagulato, per potere da queste eseguire l'isolamento delle diverse forme microbiche.

Per la colorazione dei preparati ho adoperato il metodo proposto dal Concetti, che permette di differenziare chiaramente il bacillo difterico dal pseudodifterico, e che si basa sul fatto che il bacillo difterico col bleu di metilene e colla vesuvina, viene sempre colorato in bleu, o al massimo se il corpo bacillare può prendere una leggera tinta giallognola, i rigonfiamenti polari si colorano sempre in bleu intenso, mentre i pseudodifte-

rici vengono ad essere colorati in giallo. Già questo metodo di colorazione, permette di studiare e differenziare assai nettamente un'altra numerosa quantità di microrganismi affini, oltre il difterico e il pseudodifterico; eseguivo nondimeno altre colorazioni, al semplice bleu di metilene, al metodo di Gram, per la diagnosi batteriologica degli altri microrganismi.

Per le forme profonde laringee, solo poche volte, e con assai scarso successo, ho adoperato il metodo proposto dal Papapanogiotu, che consiste nel provocare con un mezzo qualunque un colpo di tosse nel paziente, e raccogliere il materiale che viene espulso col colpo di tosse, spesso minimi frammenti di membrane, o muco, sopra un batuffolo di cotone posto nella cavità della bocca, e da esso eseguire culture. Nella maggior parte dei casi però, a localizzazione laringea, capitati in quest'anno alla nostra osservazione e caratterizzati da imponenti sintomi laringostenotici, dovemmo intervenire chirurgicamente; potemmo così raccogliere direttamente frammenti di psuedomembrane emesse dalla cannula tracheale, e su di esse eseguire con successo una serie di ricerche batteriologiche.

Di ciascun caso da me studiato riferisco succintamente la storia clinica, ed il risultato dell'indagine batteriologica:

Osservazione I. — M... G... di anni 3. Da quattro giorni comparve un'eruzione morbillosa, alla quale tenne dietro una tosse che dapprima mite, andò man mano aumentando fino a divenire rauca, abbaiante. Da 6 ore sono comparsi imponenti fenomeni di stenosi laringea. Inviata alla nostra sezione con temperatura di 38°. 2 si constata infatti una forte difficoltà di respiro, accompagnata da rientramenti inspiratori nel giugulo e all'epigastrio, Si nota leggero ingorgo glandulare ai lati del collo. All'ispezione della retrobocca, si trovano le tonsille parzialmente ricoperte da un essudato grigio sporco solidamente aderente. Dall'essudato, col metodo del Valagussa, e da porzioni asportate di esso, si eseguiscono una serie di culture, e al tempo stesso si fa l'iniezione di 2000 u. i. di siero di Pavia.

Il giorno appresso le condizioni respiratorie sono migliorate. Si eseguisce un'altra iniezione di siero.

Dopo 3 giorni sono completamente scomparsi i fatti stenotici. Alcuni giorni dopo scompariscono ancora le localizzazioni alle tonsille. L'esame batteriologico delle culture eseguite, dimostrò l'assenza del bacillo di Löffler, e numerose catene di streptococco, insieme ad uno stafilococco che dall'aspetto culturale ha tutti i caratteri del piogene aureo.

Osservazione II. M... G... di anni 4. Venticinque giorni or sono soffrì l'infezione morbillosa, della quale guarì completamente in capo a 10 giorni. È stato bene fino ad un giorno prima del suo ingresso in Clinica, epoca in cui s'iniziò nel bambino una tosse secca, stizzosa, accompagnata da notevole difficoltà respiratoria. Aumentando i fenomeni di laringo-stenosi, viene inviato alla nostra sezione. Non ha febbre.

All'esame obiettivo si nota un forte arrossamento delle fauci, senza però alcuna specifica localizzazione. La respirazione è fortemente difficoltata, e si notano rientramenti inspiratori al giugulo ed all'epigastrio.

Nei colpi di tosse si riesce a raccogliere sopra un batuffolo, piccole particelle di muco, miste a piccolissimi frammenti di maggior consistenza, simili a porzioni di pseudomembrane, e da questo materiale raccolto si fanno numerose culture. Intanto si eseguiscono tre inie-

zioni di siero antidifterico di 1000 u. ciascuna. Il giorno dopo dal suo ingresso in clinica, le condizioni respiratorie del bambino sono assai migliorate. Si nota però un rialzo termico fino a 38°.4, insorto bruscamente, e che rapidamente cade. All'ascoltazione dell'apparecchio respiratorio, odonsi ronchi e rantoli a medie e piccole bolle diffusi ai due polmoni. Si eseguiscono altre due iniezioni di siero, e dopo 4 giorni dal suo ingresso, scomparsi completamente i fenomeni laringei, il bambino può considerarsi guarito. Il reperto batteriologico praticato sul materiale raccolto, dimostra l'assenza del bacillo difterico; esistono invece numerose catene di streptococco, misto ad altri numerosi microrganismi.

Osservazione III. — B... U... di anni 1. Viene inviato d'urgenza alla nostra sezione per crup laringeo. All'esame obiettivo si notano infatti marcati rientramenti inspiratori al giugulo e all'epigastrio, poichè la respirazione si compie solo con estrema difficoltà. Esiste temperatura febbrile 38°. 4. Rantoli diffusi su tutto l'ambito polmonare. Non si rileva niente di notevole all'ispezione della retrobocca, tranne un leggiero arrossamento dei pilastri e del faringe. L'ammalato ha tosse frequente. Si eseguiscono subito due iniezioni di siero di 1000 u. i. ciascuna. Da piccole particelle di muco emesse coi colpi di tosse e raccolte sopra un batuffolo, si fanno numerose culture. L'esame batteriologico dimostra numerosissimi diplococchi, stafilococchi assai scarsi, completa assenza del bacillo di Löffler. Dopo 2 giorni di degenza nella sezione durante i quali andarono diminuendo i fatti laringostenotici per quanto la temperatura si mantenesse sempre febbrile, insorge un caratteristico esantema morbilloso, il quale dopo una normale evoluzione scompare, ed il bambino entra in convalescenza. Dopo 14 giorni esce dalla sezione guarito.

Osservazione IV. — A... A... di mesi 22. Da 26 giorni ha sofferto il morbillo, di cui già da parecchi giorni era completamente guarita. Solo da poche ore, improvvisamente sono comparsi fatti di stenosi laringea per i quali viene inviata alla nostra sezione. All'esame obiettivo si riscontra intensa cianosi delle mucose, imponenti fatti laringostenotici, temperatura 35°, pulsazioni 142. Si pratica immediatamente la tracheotomia, in seguito alla quale si ha fuoriuscita di una notevole quantità di muco-pus misto a numerosi frammenti di membrane. Dopo l'applicazione della cannula tracheale, diminuisce la cianosi, il polso si fa più valido, la temperatura sale a 36°. Si praticano iniezioni di siero, ed iniezioni eccitanti. Le culture eseguite da piccoli frammenti di pseudo-membrane espulse, dànno un abbondantissimo sviluppo di streptococchi a lunghe catene, misti a scarsi diplococchi. Manca il bacillo difterico. In discrete condizioni la bambina perdura fino a due giorni dopo l'intervento chirurgico; improvvisamente la temperatura sale a 38°. 9 e compaiono numerosi focolai di bronco-polmonite nei due polmoni. Muore dopo 5 giorni dal suo ingresso in Clinica per bronco-polmonite bilaterale.

Osservazione V. — F... A... di anni 15. Da 4 giorni è febbricitante. La febbre insorse con brivido intenso, e contemporaneamente cominciò ad avvertire dolori alle fauci negli atti della deglutizione. Accentuandosi tali disturbi, entra nella nostra sezione, dove all'ispezione si riscontra che le tonsille sono fortemente tumefatte, e quasi completamente ricoperte da un essudato bianco grigiastro, difficilmente rimovibile, e che lascia, distaccato che sia, una superficie ulcerata e sanguinante.

La lingua è sporca, l'alito fetido. Esiste ingorgo glandolare ai lati del collo, specialmente in prossimità dell'angolo della mandibola. Esiste ematuria, ed abbondante albumina; temperatura 38°. 2. Si praticano numerose iniezioni di siero antidifterico. L'esame batteriologico dell'essudato alle fauci, ci dimostra abbondante e caratteristico, quasi in cultura pura, il diplobacillo capsulato di Friedländer. Dopo 12 giorni dal suo ingresso in Clinica, l'ammalata è guarita.

Osservazione VI. — P... R... di anni 4. Da 2 giorni ha tosse stridula, respirazione alquanto rumorosa, temperatura febbrile. Aumentando la febbre, ed accentuandosi i fenomeni di difficoltà respiratoria, viene inviato per crup laringeo alla nostra sezione, ove giunto, stante le sue gravi condizioni, si pratica dopo avere eseguito alcune iniezioni di siero, la tracheotomia. L'immissione della cannula in trachea, dà esito a stratificazioni fibrinose miste

a muco-pus assai denso. Dalle colture eseguite dal materiale emesso dalla cannula, si ha un rigoglioso sviluppo di streptococco, quasi in cultura pura. Le condizioni generali migliorano dopo l'intervento chirurgico. Dopo 2 giorni dall'operazione insorge un caretteristico esantema morbilloso, con complicazioni bronco-polmonari, per cui dopo 5 giorni dall'operazione il piccolo infermo muore.

L'autopsia rivelò abbondantissime stratificazioni crupali nel laringe, diffuse a porzione della trachea. Nei 2 polmoni si riscontrarono noduli diffusi di bronco-polmonite.

Osservazione VII. — B... A... di anni 4. Viene inviato per crup laringeo alla nostra sezione. È febbricitante. L'esame della retrobocca non fa notare che un lieve stato iperemico delle tonsille e dei pilastri. Nessun ingorgo glandulare ai lati del collo. Esistono sintomi imponenti di laringo-stenosi, con forti rientramenti al giugulo e all'epigastrio. Cianosi delle mucose. Dopo l'iniezione di 2000 u. di siero antidifterico, si pratica la tracheotomia, e si ha dalla cannula un'abbondante emissione di piccoli frammenti di stratificazioni di aspetto fibrinoso, misto a muco. L'esame batteriologico delle culture eseguite da questo materiale, dimostra la presenza di numerosi streptococchi, misti allo stafilococco piogene aureo. Le condizioni del bambino anche dopo eseguita la trachetomia continuano a mantenersi gravi, per gravi complicazioni bronco-polmonari bilaterali. Muore per paralisi cardiaca dopo 6 giorni dal suo ingresso nella sezione. L'autopsia ci dimostra abbondanti stratificazioni fibrinose nel laringe, che si diffondono in basso, alla trachea e grossi bronchi. Nei polmoni si notano fatti diffusi di bronchite capillare.

Osservazione VIII. — S... E... di anni 4. Viene accolto d'urgenza per gravi fenomeni di stenosi laringea. È apirettico. Si nota intensa cianosi del volto, delle mani e della cute del tronco. Nessuna localizzazione di processo alle fauci. Previa iniezione di 2000 u. di siero antidifterico, si pratica la tracheotomia, durante la quale scompariscono i polsi alle radiali, la respirazione si fa superficiale, impercettibile, per cui si eseguisce la respirazione artificiale. Il piccolo infermo migliora alquanto, si praticano iniezioni eccitanti, e si può così immettere la cannula in trachea. Dalla cannula si ha fuoriuscita di scarsi frammenti di pseudo-membrane, da cui si isola abbondante e caratteristico il bacillo di Löffler.

Nei giorni consecutivi all'operazione, le condizioni del piccolo infermo vanno continuamente migliorando; si praticano altre due iniezioni di siero antidifterico di 1000 u. ciascuna, e dopo 14 giorni dall'operazione, si toglie la cannula tracheale. Dopo 17 giorni dal suo ingresso, il bambino parte completamente guarito.

Osservazione IX. — Del B... G..., di anni 3. Improvvisamente il bambino cominciò a presentare fenomeni di difficoltà respiratoria, i quali accentuandosi consigliarono i genitori a inviarlo alla Clinica. È febbricitante, cianotico, presenta intensi fenomeni di stenosi laringea e profondi rientramenti al giugulo e all'epigastrio. Previa iniezione di siero, si pratica la tracheotomia, in seguito alla quale le condizioni del bambino migliorano rapidamente. Dalle culture eseguite dalle pseudo-membrane emesse dalla cannula, si isola uno streptococco a catene lunghe, misto a scarsi diplococchi. Manca il bacillo di Löffler. Il giorno seguente la febbre si fa più alta, e le condizioni del bambino si aggravano, per numerosi rantoli diffusi ai due polmoni. Si eseguiscono due altre iniezioni di siero antidifterico. Il polso si fa frequentissimo (160 pulsazioni), piccolo, fino a scomparire alla radiale, e con i sintomi della paralisi cardiaca il bambino muore dopo due giorni dall'operazione. L'autopsia rivela numerose membrane di aspetto difterico nel laringe, e bronchite bilaterale diffusa.

Osservazione X. — F... A..., di anni due. Viene inviato per crup laringeo complicato a morbillo. Niente di notevole all'ispezione delle fauci. Ha sintomi gravi di stenosi laringea, è febbricitante. Si praticano due iniezioni di siero antidifterico. Ha tosse frequente, rauca; dopo ripetuti tentativi, si riesce ad ottenere sul batuffolo preparato, un piccolo frammento di pseudo-membrana, mista a muco, emesso con un colpo di tosse provocato e da questo materiale si fanno culture. Si isolano numerosi cocchi, ed in prevalenza lo streptococco e lo stafilococco aureo. L'esantema morbilloso si fa più intenso, mentre la difficoltà respira-

toria non aumentando, non si crede opportuno l'intervento chirurgico. Si ripetono le iniezioni di siero.

Muore dopo 6 giorni dal suo ingresso nella sezione, per gravi complicazioni polmonari bilaterali.

OSSERVAZIONE XI. — G... E...., di anni 3. Ha ripetute volte sofferto di angina, per cui, per l'ipertrofia consecutiva delle tonsille, doveva essere operato di tonsillotomia. Da due giorni ha febbre, tosse abbaiante, difficoltà respiratoria. Ci viene portato nella sezione cianotico, e con gravi disturbi della respirazione. Previa iniezione di 3000 u. di siero antidifterico, si pratica la tracheotomia d'urgenza. L'esame delle culture eseguite dal materiale emesso dalla cannula tracheale, ci dimostra numerosi streptococchi, misti a bacilli pseudodifterici, che si pongono in evidenza col metodo Concetti. La temperatura però si mantiene altissima anche dopo l'intervento chirurgico e con fenomeni di grave intossicazione e paralisi cardiaca il bambino muore.

L'autopsia dimostra scarse membrane nel laringe, e piccole chiazzoline biancastre, simili a infiltramenti linfoidi, nel fegato. La diagnosi anatomo-patologica è di setticoemia streptococcica.

OSSERVAZIONE XII. — B... L..., di anni 4. Da due giorni si è iniziato uno stato febbrile con tosse abbaiante e difficoltà respiratoria. Accentuandosi questi fatti, viene dal medico inviato nella nostra sezione. Niente di notevole si riscontra all'ispezione delle fauci. Presenta imponenti fatti di stenosi laringea, per cui dopo l'iniezione di 2000 u. di siero antidifterico, si pratica la tracheotomia. Fuoriescono dalla cannula numerosi frammenti di membrane, da cui si fanno culture e si giunge ad isolare abbondantissimo il bacillo difterico, misto a scarsi diplococchi, e a qualche raro tetragono. La temperatura in seguito all'atto operatorio accenna a decrescere. Nei giorni consecutivi si iniettano altre 4000 u. di siero. Il bambino va rapidamente migliorando, e dopo 18 giorni dal suo ingresso in clinica parte completamente guarito.

OSSERVAZIONE XIII. — L... O... di anni 42. Ci viene inviato per difterite delle fauci. All'ispezione si notano delle placche di color grigio-sporco sulle tonsille e sulla parete posteriore del faringe. Tali stratificazioni si rimuovono con difficoltà e lasciano una superficie ulcerata, sanguinante. Esiste ingorgo delle glandole linfatiche laterali del collo. Temperatura 37° 8. L'esame batteriologico eseguito sopra frammenti di pseudo-membrane, ci dimostra abbondantissimo il bacillo di Friedländer, misto a scarsi stafilococchi. Si eseguiscono nondimeno iniezioni di siero e pennellazioni disinfettanti locali. Le stratificazioni, giornalmente rimosse, si riformano con straordinaria rapidità. In capo a 7 giorni le condizioni locali e generali sono migliorate e dopo 16 giorni l'ammalato esce dalla sezione completamente guarito.

OSSERVAZIONE XIV. — B... O..., di anni 4. Ci viene portata nella sezione in condizioni gravissime. Temperatura 38°. 4. È cianotica, e la respirazione si compie con estrema difficoltà. Polso frequentissimo. Niente di notevole all'ispezione delle fauci. All'ascoltazione si riscontrano focolai di broncopolmonite diffusi ai due polmoni. Praticata d'urgenza la tracheotomia, vengono emesse dalla cannula scarse pseudomembrane, dalle quali si fanno culture che ci danno sviluppo di numerosi diplococchi misti a stafilococchi. Dopo 6 ore dall'atto operatorio, la bambina muore per paralisi cardiaca.

OSSERVAZIONE XV. — N... M..., di anni 4. Ha sofferto il morbillo, di cui solo da pochi giorni è guarito. Ci viene inviato per crup laringeo. Temperatura 38°. Niente di notevole all'ispezione delle fauci. Ha notevole difficoltà respiratoria, non tale però da giustificare un immediato intervento chirurgico. Ha tosse frequente con emissione di muco-pus denso, misto a piccoli frammenti di stratificazioni fibrinose laringee. Si iniettano 3000 u. di siero antidifterico. Dal materiale emesso coi colpi di tosse, si fanno culture, l'esame delle quali ci dimostra numerosi streptococchi misti a bacilli difterici. Si ripetono le iniezioni di siero ed fatti laringei prontamente si attenuano. Insorgono fatti secondari di bronchite capillare, i

quali pure si dileguano nel corso di pochi giorni, e dopo 24 giorni dall'ingresso nella sezione l'ammalato parte guarito.

Osservazione XVI. — L... N..., di anni 5. Da cinque giorni è febbricitante, e solo da due giorni sono comparse delle placche grosse quanto una moneta da due centesimi, che invadono ambedue le tonsille. Tali stratificazioni sono di aspetto lardaceo, difterico, e si rimuovono con estrema difficoltà, essendo solidamente impiantate. Esiste forte ingorgo delle glandule linfatiche al collo. L'esame batteriologico delle culture eseguite da queste stratificazioni, dimostra abbondantissimo, e quasi allo stato puro, uno streptecocco a lunghe catene. Si eseguiscono iniezioni di siero. La bambina va nondimeno rapidamente peggiorando. Esiste oliguria ed abbondante albumina nelle urine 8 °/₀. Dopo tre giorni di degenza l'urinazione si fa sempre più scarsa, fino ad aversi completa anuria, che si protrae per oltre quattro giorni. Dopo sette giorni dal suo ingresso nella sezione, la bambina muore per grave intossicazione generale e paralisi cardiaca. Il reperto necroscopico dimostra le note di una forma setticoemica ed una nefrite tossica acuta.

Osservazione XVII. — M... R..., di anni 2. Viene ammessa in Clinica con sintomi imponenti di stenosi laringea. È febbricitante ed esistono fatti bronchiali diffusi ai due polmoni. Si praticano iniezioni di siero. Ha tosse rauca frequente e, per quanto si facciano ripetute prove, non si riesce ad ottenere nei colpi di tosse materiale alcuno per l'indagine batteriologica. Dopo due giorni di permanenza nella sezione, insorge un esantema morbilloso, al tempo stesso che insorgono gravi fatti bronco-polmonari. Si ripetono le iniezioni di siero; i fatti laringostenotici gradatamente diminuiscono, e contemporaneamente scompariscono le localizzazioni bronco-polmonari. Dopo 14 giorni di permanenza nella sezione l'ammalata esce completamente guarita.

Osservazione XVIII. — G... M..., di anni 2. Viene inviato d'urgenza per crup laringeo. È febbricitante e presenta notevole difficoltà respiratoria, per cui si ricorre alla tracheotomia, dopo aver praticato ripetute iniezioni di siero. L'atto operatorio si compie senza incidenti di sorta, e immessa la cannula in trachea, fuoriescono da essa frammenti di pseudo-membrane miste a muco. Da tale materiale si fanno culture e si ha abbondante sviluppo di bacillo difterico. Le condizioni del piccolo ammalato vanno gradatamente migliorando, e, dopo 24 giorni dal suo ingresso, esce dalla sezione completamente guarito.

Osservazione XIX. — V... R..., di anni 5. Viene inviato per difterite delle fauci. Presenta estese placche di aspetto difterico difficilmente asportabili, localizzate alle due tonsille ed ai pilastri. Esiste forte ingorgo glandulare. È febbricitante. Si eseguiscono numerose iniezioni di siero antidifterico. L'esame batteriologico delle culture eseguite dalle placche difteriche dimostra abbondante il bacillo di Löffler, misto a scarsi bacilli pseudodifterici. Le condizioni del bambino rapidamente migliorano, e dopo 10 giorni esce di Clinica guarito.

Osservazione XX. — G... F..., di anni 1. Viene ammesso d'urgenza in Clinica con imponenti sintomi di stenosi laringea. Si praticano subito due iniezioni di siero antidifterico, e, stante le gravi condizioni del piccolo infermo, si ricorre alla tracheotomia. In seguito all'atto operatorio, si verifica un leggiero miglioramento nelle condizioni generali del bambino. Dall'abbondante materiale emesso dalla cannula, si eseguiscono delle indagini batteriologiche, e si isola abbondantissimo uno streptococco. Dopo due giorni dall'atto operatorio, insorge un esantema morbilloso, e con esso gravi fatti broncopolmonari, in seguito ai quali muore. L'autopsia rivela focolai di broncopolmonite bilaterali e abbondanti pseudomembrane di aspetto difterico nel laringe, con propagazione alla trachea, e porzione dei grossi bronchi.

Osservazione XXI. — B..... F..... di anni 4. Viene ricoverata d'urgenza nella nostra sezione per crup laringeo. È febbricitante. La respirazione si effettua con estrema difficoltà. È cianotica. Niente di notevole alle fauci. S'interviene chirurgicamente, e l'indagine batteriologica praticata sul materiale emesso dalla cannula, ci dimostra uno streptococco misto al bacillo pseudodifterico. Le condizioni della bambina vanno migliorando nei giorni consecutivi

all'atto operatorio, quando improvvisamente, dopo 5 giorni, malgrado ripetute iniezioni di siero ed eccitanti, muore per paralisi cardiaca da degenerazione tossica del miocardio.

OSSERVAZIONE XXII. — B..... G..... di anni 5. Ci viene inviato per difterite laringea. Ha intensa difficoltà respiratoria, e forti rientramenti al giugolo e all'epigastrio. Niente di notevole alle fauci, tranne un leggero arrossamento delle tonsille, ed un leggero edema dell'ugola. Aumentando la difficotà respiratoria, si interviene chirurgicamente, dopo aver praticato ripetute iniezioni di siero. Dal materiale emesso dalla cannula tracheale, si isola il bacillo difterico misto a numerosi streptococchi. Il decorso postoperatorio è ottimo per tre giorni. La temperatura oscilla tra i 36° 8 e i 37° 5, quando improvvisamente si rialza fino a 39° 8; insorgono imponenti fatti dispnoici, per numerosi focolai infiammatori in ambedue i polmoni, in seguito ai quali muore.

OSSERVAZIONE XXIII. — G..... G..... di anni 3. Con gravi sintomi di stenosi laringea, viene inviato d'urgenza alla nostra sezione con temperatura di 38° 2, imponente cianosi, polso piccolo frequentissimo. Si fanno iniezioni di siero ed iniezioni eccitanti, dopo di che si ricorre alla tracheotomia. Appena immessa la cannula in trachea vengono emesse in quantità membrane e muco, e da questo materiale si isola il bacillo difterico. Il bambino rapidamente migliora, e dopo 18 giorni esce dalla sezione completamente guarito.

OSSERVAZIONE XXIV. — P..... R..... di anni 8. Da 4 giorni presenta difficoltà nella deglutizione, febbre, ingorgo glandulare ai lati del collo. All'esame obbiettivo si riscontrano estese stratificazioni, di color grigio sporco, impiantate sulle tonsille. Da esse si eseguisce l'indagine batteriologica, che ci dà per risultato l'isolamento del bacillo difterico, misto ad un diplococco capsulato. Mercè ripetute iniezioni di siero il bambino migliora, e dopo 12 giorni esce dalla sezione completamente guarito.

OSSERVAZIONE XXV. — C..... A..... di anni 6. Presenta da tre giorni placche di aspetto difterico alle tonsille, per cui con diagnosi di difterite delle fauci, viene inviato alla nostra sezione. È febbricitante, presenta ingorgo glandulare al collo. Le membrane sono solidamente impiantate sulle tonsille, e solo con difficoltà si rimuovono. Da esse si isola un abbondante streptococco. Nondimeno si praticano numerose iniezioni di siero. Dopo 7 giorni dal suo ingresso le stratificazioni alle tonsille sono scomparse, ed il bambino entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XXVI. — M..... F..... di anni 4. Da alcuni giorni ha febbre e solo da alcune ore insorsero all'improvviso fatti di stenosi laringea, per cui ammesso d'urgenza in clinica, e dopo iniezioni di siero, viene subito operato di tracheotomia. Dalla cannula viene emesso scarso materiale, da cui si isola uno streptococco in prevalenza, misto allo stafilococco aureo. Le condizioni generali però non si avvantaggiano dall'atto operatorio, poichè insorgono a destra sintomi di addensamento polmonare. I fenomeni polmonari si fanno sempre più gravi, e dopo 4 giorni dal suo ingresso in clinica il bambino muore.

OSSERVAZIONE XXVII. — L..... A..... di anni 5. Un giorno prima del suo ingresso in Clinica viene da me visitata a domicilio, e riscontro placche di aspetto difterico alle fauci, ingorgo glandulare, febbre, respirazione alquanto rumorosa, per cui consiglio la famiglia a trasportare la bambina insieme ad un'altra sorellina, che presenta più mite, la stessa sintomatologia alla sezione malattie infettive. Ivi si praticano numerose iniezioni di siero, e si eseguisce l'indagine batteriologica dalle placche localizzate alle tonsille. Si isola il bacillo di Löffler. In capo a 7 giorni dal suo ingresso, la bambina entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XXVIII. — L..... E..... di anni 3. Presenta la stessa sintomatologia della precedente ammalata, sua sorella. Si eseguiscono dalle placche localizzate alle tonsille ricerche batteriologiche, e si isola il bacillo difterico. In seguito a ripetute iniezioni di siero antidifterico, che con straordinaria rapidità spiega in questo caso i suoi venefici effetti, le condizioni della bambina migliorarono rapidamente, e dopo 9 giorni è completamente guarita.

Osservazione XXIX. — P..... R..... di anni 5. Ci viene inviata per angina difterica, della quale presenta tutta la sintomatologia. Ha febbre, ingorgo glandulare al collo, estese stratificazioni di aspetto difterico alle fauci. La rimozione di tali stratificazioni determina facili emorragie. Si eseguiscono numerose iniezioni di siero, e mercè l'indagine batteriologica si costata la natura difterica del processo. Dopo 10 giorni dal suo ingresso in Clinica, la bambina parte guarita.

Osservazione XXX. — C..... G..... di anni 6. Entra in clinica presentando notevole difficoltà respiratoria, per difterite laringea. Si interviene chirurgicamente per l'aggravarsi dei fenomeni laringei. Vengono emessi dalla cannula numerosi frammenti di membrane, da cui l'indagine batteriologica isola il bacillo pseudodifterico, ed un diplococco capsulato. In seguito all'intervento chirurgico, le condizioni della bambina migliorano rapidamente, sicchè dopo 4 giorni dall'atto operatorio può considerarsi convalescente, e dopo 19 giorni lascia la Clinica guarita.

Osservazione XXXI. — V..... G..... di anni 4. Ha avuto il morbillo, e si trovava in piena convalescenza, quando improvvisamente cominciò ad avere tosse rauca, abbaiante, difficoltà respiratoria. Aggravandosi questi fatti, consigliarono il medico curante ad inviarla alla nostra sezione con diagnosi di crup. Si costata la completa assenza di qualsiasi localizzazione alle fauci. Previe iniezioni di siero, accentuandosi i fatti di stenosi laringea, si pratica la tracheotomia. L'esame batteriologico del materiale emesso dalla cannula tracheale ci dimostra uno streptococco in lunghe catene. Il decorso post-operatorio è ottimo. Dopo 4 giorni insorgono fatti di infiammazione polmonare in seguito ai quali la bambina soccombe.

Osservazione XXXII. — F....... I....... di anni 14. Entra in Clinica febbricitante, con localizzazioni di aspetto difterico alle tonsille. Esiste ingorgo glandulare. All'infezione si costatano placche di colorito grigio sporco, che ricuoprono quasi completamente le tonsille. Si eseguiscono ripetute iniezioni di siero. L'esame batteriologico dimostra il bacillo di Löffler. Dopo 9 giorni dal suo ingresso l'ammalata è guarita.

Osservazione XXXIII. — P....... I...... di anni 57. Ci viene inviata per angina difterica. Si costata ingorgo glandulare ai lati del collo, e sulle tonsille placche estese di aspetto difterico; l'indagine batteriologica su di esse praticata, porta all'isolamento di due forme batteriche miste: il diplococco capsulato e lo streptococco. Si pratica la cura sieroterapica e una cura disinfettante locale. In pochi giorni l'ammalata parte guarita.

Osservazione XXXIV. — C....... C....... di anni 5. Presenta placche di aspetto difterico alle tonsille, ha febbre, ingorgo glandulare. L'esame batteriologico delle culture eseguite dalle stratificazioni difteriche dimostra il bacillo di Löffler. Si praticano iniezioni di siero antidifterico. Le condizioni locali migliorano rapidamente; ma l'esame dell'urina dimostra essere il rene fortemente compromesso dai veleni difterici. Dopo un periodo di malattia di oltre 25 giorni, la bambina parte dalla sezione guarita.

Osservazione XXXV. — B....... C....... di mesi 14. In gravissime condizioni si eseguisce la tracheotomia d'urgenza, per laringite crupale. L'indagine batteriologica portata sopra piccole porzioni di essudato fibrinoso emesso insieme a muco dalla cannula tracheale, ci porta all'isolamento del bacillo difterico, in unione ad uno streptococco. Insorgono fatti di bronchite capillare diffusa, in seguito ai quali il bambino muore.

Osservazione XXXVI. — F....... G..... di anni 1. Viene ricoverato nella nostra sezione per crup laringeo. Presenta infatti notevole difficoltà della respirazione; accentuandosi i fatti laringei si ricorre d'urgenza alla tracheotomia, la quale si eseguisce dopo aver praticato numerose iniezioni di siero. Si pratica l'indagine batteriologica sopra il materiale emesso dalla cannula tracheale, e si riscontra abbondante lo streptococco, lo stafilococco piogene. Il bambino muore dopo due giorni dalla tracheotomia con sintomi di grave tossicoemia, e gravi alterazioni renali.

Osservazione XXXVII. — M....... A....... di mesi 28. Viene da me visitato a domicilio, e riscontro fatti imponenti di stenosi laringea, febbre alta, per cui consiglio la famiglia a

trasportare immediatamente il bambino alla sezione clinica delle malattie infettive. Ivi si eseguisce, dopo poche ore dal suo ingresso, la tracheotomia. Le culture eseguite dal secreto emesso dalla cannula tracheale ci dimostrano la presenza del bacillo di Löffler. In seguito all'atto operatorio, ed all'energica cura sieroterapica, le condizioni del bambino vanno migliorando, e dopo 11 giorni parte dalla sezione completamente guarito.

* * *

Dall'esposizione sintetica della sintomatologia clinica presentata dai nostri ammalati, e dal risultato dell'indagine batteriologica, scaturiscono una serie di fatti, che pongono in evidenza l'importanza che in clinica assume il reperto batteriologico nella difterite, sia per la diagnosi che per la prognosi e la terapia. Il fatto che più degli altri s'impone, è che sopra un numero di circa 40 casi, presentanti quasi tutti la sintomatologia della difterite faringea o laringea, solo 15 ne abbiamo riscontrati di vera natura difterica, mentre abbiamo potuto costatarne 19 di natura coccica varia, e due determinati da diplobacillo di Friedländer. Nè è a dire che la diversa etiologia dei casi da noi studiati, abbia rivestito una forma clinica differente. Noi non sapremmo invero trovare un caso di crup laringeo che all'indagine istologica fu riscontrato di natura coccica, che fosse nella sua sintomatologia dissimile da una vera forma di natura difterica. Nè le forme delle fauci, di natura coccica, poterono all'ispezione clinica essere differenziate da quelle di natura difterica: e l'ingorgo glandulare, e le stratificazioni lardacee profondamente impiantate, sì da mentire completamente la vera membrana di natura difterica, ci avrebbero persuaso trattarsi effettivamente di forme difteriche; nè la temperatura, le gravi complicazioni renali, la grave tossicoemia, l'insorgenza brusca dei sintomi iniziali sono fatti che possano esclusivamente deporre per la natura difterica della malattia. In pure forme cocciche, noi potemmo costatare imponentissimi quadri morbosi iniziatisi all'improvviso con gravi tossicoemie concomitanti, lesioni renali, alta temperatura. I casi da noi studiati di natura coccica, a decorso clinico difterico, ci hanno confermato nel concetto che il più delle volte riesce assolutamente impossibile fondare la diagnosi di natura sui sintomi clinici obiettivi; l'infezione difterica, sia a localizzazione laringea che faringea, non riveste una sintomatologia propria, nè ha lesioni anatomiche specifiche; sia la prima che le seconde, possono essere sostenute da numerosi altri agenti batterici. La casuistica da noi riferita, ci dimostra intanto come l'indagine batteriologica ponga in evidenza il fatto che le forme di natura difterica sieno assai meno frequenti di quello che comunemente si ammetta; inoltre pone in evidenza interessanti fatti di prognosi e di terapia. Merita un attento esame il risultato delle numerose tracheotomie eseguite, e la causa della grande mortalità che in que-

st'anno abbiamo avuto nella sezione. In ciascun caso, come risulta dalla storia clinica, noi iniziammo per tempo la sieroterapia, valendoci del siero antidifterico di Pavia, che nelle forme difteriche ci dette spesso risultati addirittura splendidi.

Sopra 15 casi di difterite, noi dovemmo intervenire chirurgicamente 8 volte, e solo con due insuccessi in due bambini pervenutici in condizioni gravissime, e morti per paralisi cardiaca. In due casi la lesione di aspetto difterico, localizzata alle tonsille, fu determinata dal bacillo di Friedländer; è utile il ricordare che ai numerosi microrganismi dagli autori descritti come capaci di determinare lesioni difteroidi, deve per nostra propria esperienza aggiungersi il diplobacillo di Friedländer. Sopra 20 casi di natura coccica varia, a preferenza streptococcica, noi dovemmo intervenire chirurgicamente 12 volte, e dovemmo costatare 11 insuccessi.

Nè è a dire che tali insuccessi, come appare dalle singole storie cliniche, si avessero o durante l'atto operatorio, o subito dopo: in generale, il decorso operatorio fu buono nella maggioranza dei casi, ottimo in alcuni: l'insorgenza di localizzazioni postume polmonari, spesso bilaterali, fu la causa costante della mortalità. Le autopsie poterono infatti mettere spesso in evidenza la propagazione del processo dal laringe, alla trachea ed ai bronchi.

D'altro lato, noi abbiamo visto morire i nostri infermi, per gravi lesioni renali, per gravi tossicoemie, in forme di natura puramente coccica. Confrontando quindi i risultati da noi ottenuti nelle forme difteriche, con quelli ottenuti nelle forme cocciche, noi non esitiamo a dichiarare che le forme cocciche, almeno quelle a noi recapitate in quest'anno, sono più gravi delle forme difteriche, e ciò per le quasi costanti complicazioni polmonari che si verificano nelle prime. D'altro lato, i gravi fatti di intossicazione generale, le gravi alterazioni renali, ci hanno dimostrato come le forme di natura coccica, e a preferenza streptococcica, sia faringee che laringee, non sieno affatto meno temibili nei loro effetti generali sull'organismo, delle vere forme difteriche. E mentre in queste è indiscutibile l'efficacia del siero antidifterico, noi ci troviamo completamente disarmati per combattere le altre, gravi quanto le difteriche per i fenomeni tossici, più gravi di esse per le complicanze frequenti dell'apparecchio respiratorio. Il nostro studio batteriologico, in applicazione alla clinica, ci portò sempre a fare una prognosi molto più riservata nelle forme cocciche che nelle forme difteriche, nelle quali avemmo a costatare quasi sempre soddisfacenti risultati finali.

Risulta quindi da quanto siamo venuti esponendo:

1° Che molte forme a completo decorso clinico difterico, sono de-

terminate dal gruppo microbico dei cocchi, ed a preferenza dallo streptococco;

2° Che alcuni microrganismi come il diplobacillo di Friedländer, producono lesioni locali simili a quelle prodotte dal bacillo di Löffler, e che quindi nella maggioranza dei casi la diagnosi di natura è solo possibile colla ricerca batteriologica;

3° Che non possiamo annettere alcuna importanza al concetto che le forme laringee sieno a preferenza difteriche; con straordinaria frequenza, noi riscontrammo localizzazioni laringee di natura coccica;

4° Che le forme cocciche, temibili per gli effetti meccanici locali per l'intossicazione generale e per le lesioni renali secondarie quanto le forme difteriche, sono di queste assai più gravi per le complicanze bronco-polmonari che assai più frequentemente si stabiliscono;

5° Che per quanto debba esser di regola comune il praticare la sieroterapia antidifterica, nelle forme cocciche sembra essere mancante di qualsiasi efficacia.

Pisa, giugno 1903.

BIBLIOGRAFIA.

PES. R. Acc. di medicina di Torino, 9 giugno 1898.

WESENER. Münch. med. Woch., n. 42.

CLASS. The Journal, 30 aprile 1898.

CONCETTI. Trattato di patologia e terapia medica, CANTANI e MARAGLIANO.

BOURGES. *Paralisie consécutive à une angine*, ecc. Semaine médicale, 1894.

BAGINSKY. *Die Diphterie*. Wien und Leipzig, 1845.

ESCHERICH. *Zur Aetiologie der Diphterie*. Centrlbl. f. Bakt. 1890.

SEVESTRE. Revue mens. des malad. de l'enfance, mars 1895.

CONCETTI. Loc. cit.

SEITZ. Correspondenzbl. f. Schw. Aerzte, 1° aprile 1901.

CONCETTI. Wiener med. Woch., n. 10, 1900.

PAPAPANOGIOTU. Ann. de méd. et de chir. inf., 1899.

III.

Due casi di emiplegia faringo-laringea associata ad altre turbe nervose

per il prof. CAMILLO POLI,
docente di otoiatria e rinolaringoiatria nella R. Università di Genova.

Nel 1891 il dottor Avellis, esponendo dei dati statistici su 150 casi di paralisi laringee unilaterali raccolti nella clinica di M. Schmidt, richiamava particolarmente l'attenzione dei clinici e dei laringologi su dieci di questi nei quali a una paralisi laringea si associava una paralisi omolaterale del velopendolo.

Un tale richiamo era tanto più importante in quanto che, mancando a tali osservazioni cliniche ogni suffragio anatomo-patologico, nella maggior parte di essi la eziologia era rimasta o perfettamente oscura o solo vagamente intraveduta.

Quantunque i contributi che da quell'epoca furono portati alla sindrome descritta da Avellis siano ancora oggidì assai scarsi, specialmente nel rapporto anatomo-patologico, pure una tale osservazione clinica, limpida e ben definita, valse a risuscitare delle vivaci controversie sulla innervazione del velopendolo da una parte e su quella della laringe dall'altra, controversie che mi si permetterà di riassumere fin d'ora in grazia della loro importanza nel campo clinico.

Per quanto riguarda l'innervazione del velopendolo è noto come in clinica si continui tuttora a ritenere dai più (e basti citare Erb ed Eichorst) che essa dipenda in gran parte dal nervo facciale, anzi si afferma che una compartecipazione del velopendolo alla paralisi del facciale varrebbe ad indicarci che la lesione di questo nervo risiederebbe in un punto situato al di sopra del ganglio genicolato.

Una tale affermazione, che parrebbe avere il valore di un assioma, troverebbe ancora il suo conforto nei dati forniti dalla anatomia anche più recente (Testut: Poirier) la quale assegna al facciale per la via del grande petroso superficiale e per l'intermezzo del ganglio sfeno-palatino l'innervazione di tutti i muscoli del velo del palato ad eccezione del peristafilino esterno che dipenderebbe dalla terza branca del trigemino per l'intermezzo del ganglio otico.

La persistenza di un tale accordo fra la clinica e l'anatomia in riguardo della innervazione facciale del velopendolo riesce però strana quando si

pensi che recenti e accurate ricerche hanno tolto completamente a una tale affermazione quell'appoggio che Longet gli aveva vigorosamente dato nel campo della fisiologia sperimentale.

Tali ricerche infatti, eseguite da vari esperimentatori, e ripetute in varie specie di animali, fino alla scimmia (Beevor e Horsley), eccitando in serie le radici del V, VII, IX, X e XI paio dei nervi cranici, sono oramai concordi nell'escludere in modo assoluto ogni ingerenza del facciale nella innervazione del velopendolo, assegnandola in massima parte al vago-spinale, quando si intenda sotto questo nome il fascio nervoso risultante dal X e dalle radici bulbari dell'accessorio.

Nel campo clinico la sindrome di Avellis, in cui alla emiplegia del velopendolo si associa una emiplegia laringea omolaterale, senza che la mimica facciale sia in alcun modo alterata, sarebbe pertanto venuta a confermare i dati della fisiologia sperimentale riportando al vago-spinale l'innervazione del velo. Quando infatti si volesse in questi casi ammettere una concomitante lesione del facciale, non si riescirebbe a comprendere come una tale lesione si debba proprio limitare alle diramazioni nervose che vanno al velo, lasciando sempre intatti i rami che vanno ad animare i muscoli della faccia.

Sempre restando nel campo clinico, un argomento poi anche più vigoroso a favore dell'assegnazione al vago-spinale dell'innervazione del velopendolo si ritrova in quei casi, come appunto è uno di quelli da me osservati, in cui alla emiplegia velo-laringea si associa una paralisi del trapezio e dello sterno-cleido-mastoideo dello stesso lato, la cui innervazione dipende indiscutibilmente dalla branca esterna dello spinale.

Anche per quanto riguarda l'innervazione della laringe, la conoscenza della sindrome di Avellis ravvivò una non meno importante controversia. È noto infatti come la questione dell'origine dei nervi motori della laringe, nonostante le numerose ricerche che si sono succedute da Bischoff fino ad oggi, non si possa dire completamente risolta. I risultati ottenuti da tali ricerche sono stati dei più contradditori, nel senso che mentre alcuni autori assegnano all'accessorio di Willis in tutto (Bischoff, Valentin, Longet, Burchardt, Schiff e altri) o in parte (Claude Bernard) l'innervazione motoria della laringe, altri e fra questi i più recenti (Navratil, Grabower, Grossmann, Onodi, Rethi) escluderebbero in modo assoluto ogni ingerenza dell'accessorio nella funzione laringea, riservandola completamente al pneumogastrico.

Ora è facile comprendere che quando si ammette, come sopra si è detto, che alla innervazione del velopendolo partecipi, almeno in parte, lo spinale, la constatazione clinica di una non infrequente associazione di una paralisi omolaterale del velo palatino e della laringe, quale si verifica nella sindrome di Avellis, specialmente poi quando, come vedremo nel nostro caso, anche la branca esterna della spinale sia compromessa, non parla

certo a favore di coloro che vorrebbero escludere l'accessorio dall'innervazione laringea. Vero è che a spiegare questi casi, Grabower, uno dei più ferventi sostenitori dell'idea che i nervi della laringe emanino completamente dal pneumogastrico, ammette che la lesione colpisca dapprima il vago e che secondariamente la degenerazione guadagni il nervo spinale per le fitte anastomosi che uniscono questi due nervi a livello del foro lacero-posteriore.

Oltrechè però tale spiegazione è artificiosa, a rimettere nuovamente sul tappeto la questione dell'innervazione laringea e a confermare le vedute cliniche che scaturiscono dai casi di sindrome di Avellis, sono venute le recenti ricerche di Van Gehuchten e della sua scuola (1901-902), fatte mediante lo studio delle degenerazioni dalle quali risulterebbe che l'accessorio di Willis abbandona delle fibre motrici al vago destinate al laringe per la via del laringeo inferiore.

Io ho creduto di dovere far precedere cotesto accenno sommario sulle questioni tuttora aperte intorno alla innervazione del velo palatino e della laringe perchè sia possibile di valutare nelle loro modalità cliniche e anatomopatologiche i casi che ho avuto occasione in quest'anno di osservare nel mio Ambulatorio e che ho creduto meritevoli di presentare al Congresso, quantunque non mi sia stato ancora possibile dedurre da essi delle conclusioni così complete, quali si potranno probabilmente avere da indagini ulteriori. Che se il soccorso della vostra esperienza potrà facilitarmi tale cómpito, sarò lieto di avere promosso su tali casi una prematura discussione.

Caso I. — Il primo di questi casi, che disgraziatamente posso presentare solo *in effigie*, essendo venuto rapidamente a mancare in questi ultimi giorni, ma di cui in compenso mi è possibile di riferire i risultati parziali dell'autopsia, riguarda un uomo di 44 anni, G... C..., da Firenze, domiciliato in Genova, commesso.

Antecedenti ereditari. — Il padre morto di polmonite doppia a 56 anni di età, la madre di tubercolosi polmonare a 35 anni; un fratello e una sorella morti in tenerissima età. Sono attualmente viventi e sani un fratello e due sorelle.

Antecedenti personali. — Il paziente non ha speciali ricordi sulla sua infanzia. A 15 anni contrasse una ulcera infettante, seguita da manifesti fenomeni secondari. L'infezione fu allora curata (prof. Levi di Firenze) con pillole mercuriali e ioduro di potassio. Da quell'epoca non ebbe ulteriori molestie.

Verso la seconda metà di novembre u. s., il paziente fu colto da una forma infettiva che per i suoi sintomi (febbre, cefalea, artralgia, inappetenza) fu ritenuta una influenza. Tali disturbi durarono circa quindici giorni, dopo la quale epoca, scomparsi i fenomeni acuti, il paziente continuò a lagnarsi di dolori alla spalla destra, specialmente in corrispondenza della regione sopraclavicolare e soprascapolare, dolori che si esacerbavano nei movimenti attivi e passivi dell'arto.

Questi disturbi, che pure rimasero quasi immutati fino alla fine, si aggravarono verso la metà di dicembre per la comparsa di un notevole abbassamento di voce, la quale assunse nello stesso tempo un timbro leggermente nasale. Anche la deglutizione si rese difficile, specialmente per i liquidi che con una certa facilità rigurgitavano per il naso. Tutti questi fatti si stabilirono in un modo abbastanza rapido, nel periodo di tre o quattro giorni.

Il disturbo della fonazione era così manifesto, e persistette così che il paziente fu licenziato dal suo impiego. Fu anzi per chiedere consiglio sui disturbi della voce che il paziente venne il 13 marzo 1903 al mio Ambulatorio.

All'*esame obiettivo* si rilevò una regolarità nello sviluppo scheletrico, ma uno stato di nutrizione scadente, manifesta per lo scarso pannicolo adiposo e per il deficiente sviluppo e la flaccidità del sistema muscolare.

Nulla di notevole sulla cute, ad eccezione di una precoce ed estesa calvizie.

Ciò che sopratutto richiama la nostra attenzione è il carattere della voce manifestamente disfonica a carattere bitonale, e con timbro leggermente nasale.

All'esame faringo-laringoscopico si mette in evidenza un disturbo di motilità della metà destra del velo palatino e della corda vocale omolaterale, la quale si trova costantemente in uno stato di media abduzione (posizione intermedia o cadaverica) con bordo leggermente concavo verso la linea mediana.

I fatti si rendono anche più manifesti durante la fonazione. In tale condizione dal lato del velo l'asimetria si rende spiccata per uno stiramento *in toto* del velo verso l'alto e a sinistra. Dal lato della laringe la corda vocale sinistra normale supera, in un movimento di compensazione, la linea mediana senza peraltro arrivare a raggiungere la corda destra.

La sensibilità della mucosa della faringe e della laringe è normale.

Il paziente accusa anche ora, quantunque meno spiccato di prima, un certo disturbo nella deglutizione, specialmente dei cibi solidi, il cui passaggio attraverso la faringe deve essere spesso agevolato dalla ingestione di sostanze liquide.

Nulla di notevole nella funzionalità degli altri nervi cranici. Movimenti oculari integri: normale la mimica facciale: la lingua completamente libera. Nè il glosso faringeo, nè il pneumogastrico dànno segni palesi di una lesione qualsiasi.

Proseguendo nell'esame del sistema nervoso, ci diamo ragione di una serie di altri disturbi che il paziente accusa in corrispondenza della spalla e dell'arto superiore destro.

All'ispezione del malato è difatti facile riconoscere (vedi fig. I) una spiccata asimetria

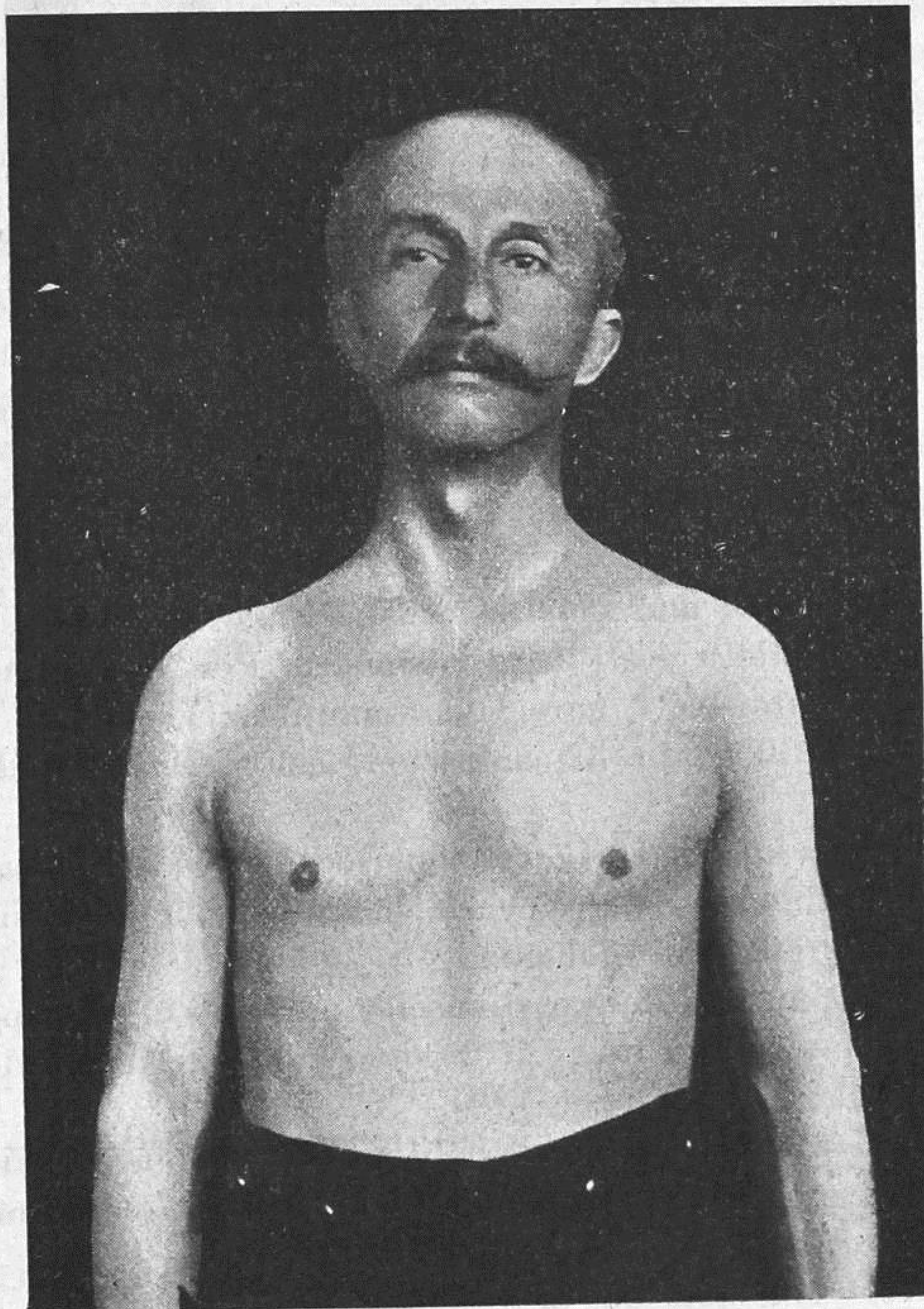


Figura I.

nella parte superiore del tronco, per essere il moncone della spalla destra, in istato di riposo, situato a un livello più basso di quello di sinistra. Il cavo sopraclaveare destro è alquanto più profondo del corrispondente sinistro. Se poi si osserva il malato dal lato del dorso (fig. II)

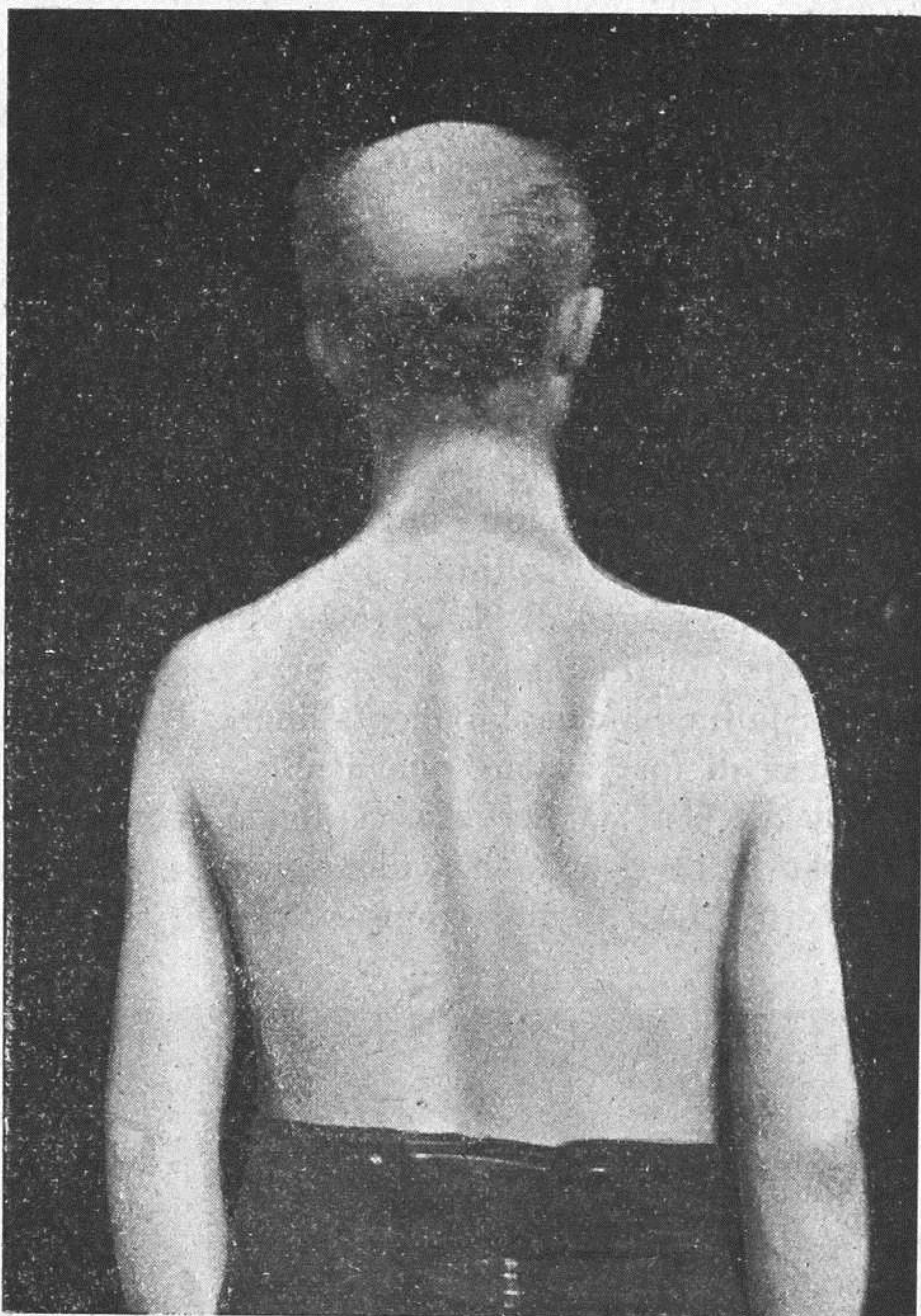


Figura II.

la scapola destra appare più staccata dalla parete toracica e più spostata in avanti della corrispondente sinistra.

Alla palpazione delle masse muscolari si constata che il rilievo del bordo superiore del trapezio è molto più sottile a destra che a sinistra. Per quanto meno spiccata, questa differenza a vantaggio del sinistro è pure bene manifesta anche per lo sterno-cleido-mastoideo quando lo si metta in istato di contrazione col far volgere al malato la testa fortemente a sinistra.

I movimenti attivi della spalla e dell'arto superiore destro sono assai limitati in confronto a quelli del sinistro, specialmente nella elevazione. Tali movimenti compiuti in modo attivo o passivo sono inoltre discretamente dolorosi.

Alla palpazione della parte, il dolore si suscita più vivo in corrispondenza specialmente del bordo esterno della clavicola, e lungo il decorso dello sterno-cleido-mastoideo verso la porzione media (punto doloroso di Oppenheim).

L'esame elettrodiagnostico di questi muscoli mostra evidenti i caratteri della reazione degenerativa, ottenendosi una contrazione anodica di apertura colla medesima intensità di corrente che provoca la contrazione catodica di chiusura.

Nulla più di notevole nel resto del sistema nervoso.

Gli organi toracici esplorati coi comuni mezzi di indagine e colla radioscopia, si rile-

varono integri. Normali pure i sistemi digerente, uropoietico e sessuale. Temperatura normale: polso fra 75 e 78: respiro 18–20 al minuto.

Decorso. — Tali condizioni, quali ci si rivelarono fino dai primi esami fatti nella seconda metà di marzo, perdurarono quasi immutati fino verso la fine di maggio, nonostante che il paziente fosse stato sottoposto a una energica cura specifica fatta con frizioni mercuriali, e successivamente a una cura stricnica e a ripetute sedute d'applicazioni elettriche e massaggio.

Da quell'epoca in poi il paziente incominciò a lagnarsi di uno stato di progressiva debolezza generale, incertezza nell'andatura con facile tendenza a cadere in avanti, pur mantenendo integra la psiche e le funzioni generali.

Sui primi di giugno comparvero in scena dei disturbi visivi male caratterizzati e si accentuò la difficoltà alla deglutizione.

Il 9 giugno ricoverato all'Ospedale di Pammatone, dà segni di eccitazione psichica, così da esigere l'applicazione di una contenzione forzata. Cotesti fatti con intermittenze varie si protrassero per qualche giorno.

Frattanto lo stato di prostrazione si accentuò, la psiche si andò alquanto offuscando, specie nelle sue funzioni meccaniche e dinamiche.

Il 13 di giugno entra in uno stato soporoso. Respirazione difficile 26 al m'. Polso 54. Temperatura 37.2. Cianosi, midriasi. Tosse con escreato purulento; talora singhiozzo. Con tali fenomeni accentuantisi con grande rapidità, il paziente muore alle ore 11 pomeridiane.

All'*autopsia*, praticata il giorno 15, si ritrova un cadavere ben conservato con macchie ecchimotiche alle gambe da traumi subiti nelle cadute.

Rimossa la calotta cranica, discretamente aderente alla dura, si nota una spiccata iperemia della pia meninge, facilmente staccabile dalla massa encefalica. Il cervello è notevolmente pallido.

Le zone rolandiche sono normali. In corrispondenza dell'estremità posteriore della prima circonvoluzione parietale destra si riscontra un piccolo nodulo di consistenza dura della grossezza di una piccola nocciuola, aderente superficialmente alla dura madre e che inciso mostra all'interno un piccolo nucleo d'aspetto giallastro (gomma cicatrizzata?). Nulla nel resto del cervello, nè alla base cranica: chiusura e bandellette normali. Cervelletto pure normale. La protuberanza, il bulbo e il tratto cervicale superiore non rivelano all'esame macroscopico alterazioni apprezzabili. Il fascio nervoso costituito dal IX, X e XI isolati al collo scendendo dal loro punto di emergenza al foro lacero-posteriore non mostrano alterazioni macroscopicamente apprezzabili.

Il sistema nervoso centrale però insieme a questi nervi e alla laringe sono conservati per ulteriori indagini microscopiche.

Nei polmoni si nota uno stato di intensa congestione più spiccata nei lobi inferiori: enfisema ai margini.

Cuore e visceri addominali normali.

* * *

Quantunque i dati fornitici dall'autopsia non siano completi mancandoci il reperto istopatologico — su cui mi riservo di ritornare e da cui è lecito ripromettersi, nella penuria dei reperti che finora si hanno, delle conclusioni non prive di importanza — pure il decorso della malattia, il cui esito si risolse per la rapida insorgenza di gravi fenomeni bulbari, fu tale da farci ragionevolmente ritenere che la paralisi completa dello spinale che il paziente aveva presentato in vita dovesse ritenersi fin da principio di origine centrale.

Volendo a ogni modo limitare per ora le nostre deduzioni alla questione riguardante l'innervazione del velopendolo e della laringe, noi troviamo che a determinare nel nostro caso la sindrome di Avellis, mentre da una parte il facciale è rimasto completamente estraneo alla paralisi del velopendolo, si deve con molta probabilità ritenere che la paralisi della laringe siasi verificata per una lesione della branca interna dello spinale, la cui branca esterna destinata allo sterno cleido e al trapezio era evidentemente lesa. Il modo di succedersi dei fenomeni morbosi nel paziente farebbe ritenere che la lesione siasi anzi primitivamente verificata nella branca esterna dello spinale, e che solo successivamente siasi estesa alla branca interna. Molto verosimilmente il pneumogastrico non fu affetto che in un periodo successivo, quando cioè la lesione bulbare, iniziatasi dai nuclei dello spinale, si estese in modo ascendente determinando in modo rapido la crisi finale.

* * *

Caso II. — Il secondo caso è alquanto più complesso nella sua sintomatologia del precedente. Attorno alla sindrome di Avellis che costituì uno dei sintomi iniziali e forma tuttora il fatto più importante, si raggruppano degli altri fatti la cui interpretazione decisa ci sarà forse solo permessa in un periodo più avanzato dell'affezione che, come vedremo, mostra di avere una tendenza progressiva.

V... L..., di anni 31, da Genova, casalinga.

Antecedenti ereditari. — Padre morto a 65 anni di polmonite acuta; madre tuttora vivente e sana. Tre fratelli e una sorella viventi e sani. Una sorella morta all'età di 5 anni; due fratelli morti di tubercolosi polmonare, l'uno a 39, l'altro a 34 anni.

Antecedenti personali. — La paziente stette sempre bene. Sposatasi 7 anni fa, ebbe due bambine, l'una di 6, l'altra di 2 anni, viventi e sane.

Nel dicembre u. s. la paziente si accorse di disturbi nell'uso che della mano destra essa faceva pel governo della casa e particolarmente nel lavare dei piatti, nel ricucire biancheria, ecc. In grazia di un tale stato di torpore gli accadeva spesso di non saper valutare bene i caratteri grossolani degli oggetti che maneggiava, per modo che nel rimescolare, ad esempio, delle stoviglie, non rare volte le accadeva di romperle.

A tali disturbi la paziente non diede dapprincipio gran peso se un po' di tempo dopo (il 10 febbraio) non si fossero aggravati per la improvvisa comparsa di una difficoltà nella deglutizione, in grazia di cui mentre i cibi solidi valicavano con stento la faringe, i liquidi le rifluivano per il naso. Nello stesso tempo la voce, fino allora chiara, si affievolì assumendo uno spiccato timbro nasale.

Fu appunto per domandare rimedio di questi disturbi che la paziente, su consiglio del suo medico, ha creduto di ricorrere alla mia ambulanza, il giorno 2 di marzo.

Esame obiettivo (2 marzo 1903). — Si tratta, come ancora si può constatare, di una donna di costituzione scheletrica regolare, ben nutrita nel sistema cellulo-adiposo e muscolare, la cui intelligenza è lucida e vigile, la memoria precisa, la parola facile e normale.

A un esame generale sommario si riconosce l'integrità degli organi toracici, del sistema circolatorio, digerente, uro-poietico. L'esame dell'urina, fatto anche a più riprese, escluse sempre ogni traccia di albumina o di glucosio. La temperatura costantemente normale: il respiro fra 18 e 20: il polso fra 75 e 80.

La voce, su cui la paziente richiama particolarmente la nostra attenzione, oltre che un timbro nasale, ha un carattere bitonale. L'esame faringo-laringoscopico dà ragione del fatto

facendo rilevare, oltre a una paralisi destra del velopendolo, una fissazione della corda dello stesso lato in posizione mediana. L'aritenoide di questo lato, inclinata in avanti, fa sembrare la corda più corta della norma. La sensibilità della mucosa della faringe e laringe è normale. Nulla di notevole nel resto del campo d'innervazione cranica. Normale la motilità oculare, facciale, linguale.

Negli arti superiori l'esame obbiettivo non riesce ad apprezzare manifesti disturbi di motilità, persistendo tanto da un lato come dall'altro uguale e valida la forza di pressione manuale. Ugualmente si può dire della funzione dei muscoli della spalla, del braccio e dell'avambraccio nei loro vari movimenti.

Non si riesce pertanto a valutare i disturbi, che pur tuttavia la paziente accusa, di torpore e di incertezza nella mano destra.

Gli arti inferiori normali.

Riflessi cutanei e muscolari integri.

La sensibilità nelle sue varie forme tattile, dolorifica e termica normale. La sensibilità barestesica misurata particolarmente alla mano destra, pare alquanto difettosa in confronto della mano sinistra.

Eccitabilità elettrica galvanica e faradica normale.

Decorso. — Da quell'epoca la paziente, frequentando regolarmente l'ambulanza, fu sottoposta a continui e ripetuti esami ed ecco quanto abbiamo potuto riscontrare nel decorso della lesione.

15 marzo. Stazionarietà nei fatti faringo-laringei. La deglutizione si è solamente resa alquanto più facile, specialmente pei liquidi che assai raramente rigurgitano per il naso. L'esame obiettivo però non mostra modificazioni nello stato emiplegico.

Si aggiunge, in modo improvviso, un senso di mancanza all'arto inferiore di destra che da quest'epoca in poi molesta la paziente, facendole risentire una sensazione di pesantezza nell'arto durante l'incesso.

I disturbi di natura sensitiva motoria della mano destra si accentuano alquanto nel senso che ora la paziente si trova quasi nell'impossibilità assoluta di attendere a lavori di ago, ad abbottonarsi, ecc. Lo stato di nutrizione muscolare della mano destra accenna a una iniziale atrofia rivelabile specialmente nei muscoli delle eminenze tenare e ipotenare.

Nella seconda metà di maggio si mettono in evidenza altri disturbi, particolarmente nel campo dell'innervazione cranica. Diplopia leggiera nella visione a distanza.

La lingua, allo sporgere rapido, devia la maggior parte delle volte *in toto* verso il lato destro.

Nel resto si nota: la comparsa di una accentuazione dei riflessi tendinei e della eccitabilità diretta dei muscoli, più manifesta specialmente negli arti inferiore e superiore di destra.

Verso la fine di giugno la paziente, che finora non aveva dato segno di speciali sofferenze, accusa per due o tre mattine consecutive e per breve durata — circa mezz'ora — un senso di stiramento doloroso dei muscoli del collo e della faringe.

Attualmente, 23 luglio, noi ritroviamo nella nostra paziente sommati, e in qualche punto aggravati, i disturbi che abbiamo via via enumerati.

Buono rimane lo stato di nutrizione generale, e la psiche integra.

Attorno al fenomeno immutato dell'emiplegia faringo-laringea destra si possono pertanto raggruppare i seguenti fatti:

All'esame oculare (praticato il 21 luglio nella Clinica oculistica):

Torpore pupillare alla reazione per la luce manifesto particolarmente all'occhio destro.

Diplopia omonima specialmente nella visione in distanza e nella parte inferiore del campo dello sguardo da attribuirsi ai fenomeni di incoordinazione motrice dei retti esterni e degli obliqui inferiori. Nistagmo verticale nella fissazione specialmente verso le parti laterali del campo dello sguardo. Reperto oftalmoscopico negativo. Campo visivo e senso cromatico normali. Ipermetropia e astigmatismo e lieve diminuzione dell'acutezza visiva in relazione col difetto di refrazione.

Degli altri sensi specifici, l'olfatto, cioè, l'udito, il gusto, sono normali.

La mimica facciale pure integra.

Più manifesta la deviazione della massa linguale verso destra all'atto del proiettare l'organo in fuori dell'arcata dentaria.

Nel campo dell'innervazione degli arti persistono invariati, per l'arto superiore destro, e più specialmente alla mano, i fatti rilevati di paresi da riferirsi probabilmente a uno stato di incipiente atrofia dei muscoli della mano; per l'arto inferiore destro esiste uno stato decisamente paretico.

Manifesta l'accentuazione dei riflessi muscolari specialmente dal lato destro.

Nessun disturbo nella minzione e nella defecazione.

Nulla di anormale nella sensibilità, se si eccettua la sensibilità barestesica dell'arto superiore destro che sembra diminuita.

Eccitabilità elettrica normale.

Se questo caso ha di comune col precedente una sindrome di Avellis, ha però, a differenza di quello, un corteggio di sintomi molto più complesso, così da offrirci un quadro fenomenologico in taluni punti ancora appena abbozzato e la cui interpretazione pertanto non può essere assoluta.

A ogni modo, ci è lecito ritenere che la sede principale della lesione sia da stabilirsi nel bulbo. Quando, infatti, non bastasse a confermare tale idea la accennata paralisi faringo-laringea destra, rivelante una indubbia lesione del vago-spinale, parlerebbe in tal senso la insorgenza successiva di lesioni del XII, del VI e probabilmente del III nervo cranico. E mentre la via sensitiva pare affatto immune da ogni lesione, è a ritenersi che la via piramidale, tenendo conto dei fatti paretici e dell'aumento dei riflessi, sia tratta in sofferenza. D'altra parte i fatti di alterato trofismo che vanno manifestandosi nei muscoli della mano, rivelerebbero per loro conto una lesione delle corna anteriori della porzione midollare cervicale (1).

Ciò però che a me preme di rilevare, dal punto di vista clinico, anche nel caso attuale, è che l'innervazione del velopendolo, mentre da una parte mostra la sua indipendenza dalla funzione del facciale che permane integra, si mostra dall'altra intimamente legata, per la contemporanea rapida insorgenza delle due lesioni, colla funzione laringea.

Ed è a ritenersi che, come nel caso precedente, tale disturbo di funzionalità nel velopendolo e nella laringe dipenda da una lesione centrale nucleare del vago-spinale.

*
* *

Se io ho creduto di fermare la mia attenzione su questi casi e di portarli innanzi a voi, è perchè sono convinto che, oltre al costituire essi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, un prezioso contributo alla interpre-

---

(1) Quando si volesse su tali dati formulare un giudizio diagnostico, che risponda a una forma sistematica nota, si potrebbe pensare a un caso di *sclerosi laterale amiotrofica* con prevalenti fenomeni bulbari.

tazione di fenomeni inerenti alla fisiopatologia del velopendolo e della laringe, rappresentino anche uno di quei punti in cui la laringologia rivela gli intimi legami che la avvincono alla clinica generale.

Direi anzi che è questo uno dei problemi per la cui esatta e completa soluzione il laringologo è obbligato a chiedere il concorso alla clinica. E ciò per la ragione che molti casi in cui la sindrome di Avellis si presenta col corteggio di altri fenomeni nervosi, piuttosto che al laringologo, domandano al clinico interpretazione e consiglio. Che se finora per parte di questi non venne data alla emiplegia faringo-laringea quella alta importanza diagnostica che essa deve avere nella patologia bulbare, è perchè la sua interpretazione era finora offuscata dall'errore, tuttavia dominante nella clinica, che cioè l'innervazione del velopendolo dovesse a ogni costo trovarsi sotto la dipendenza del facciale.

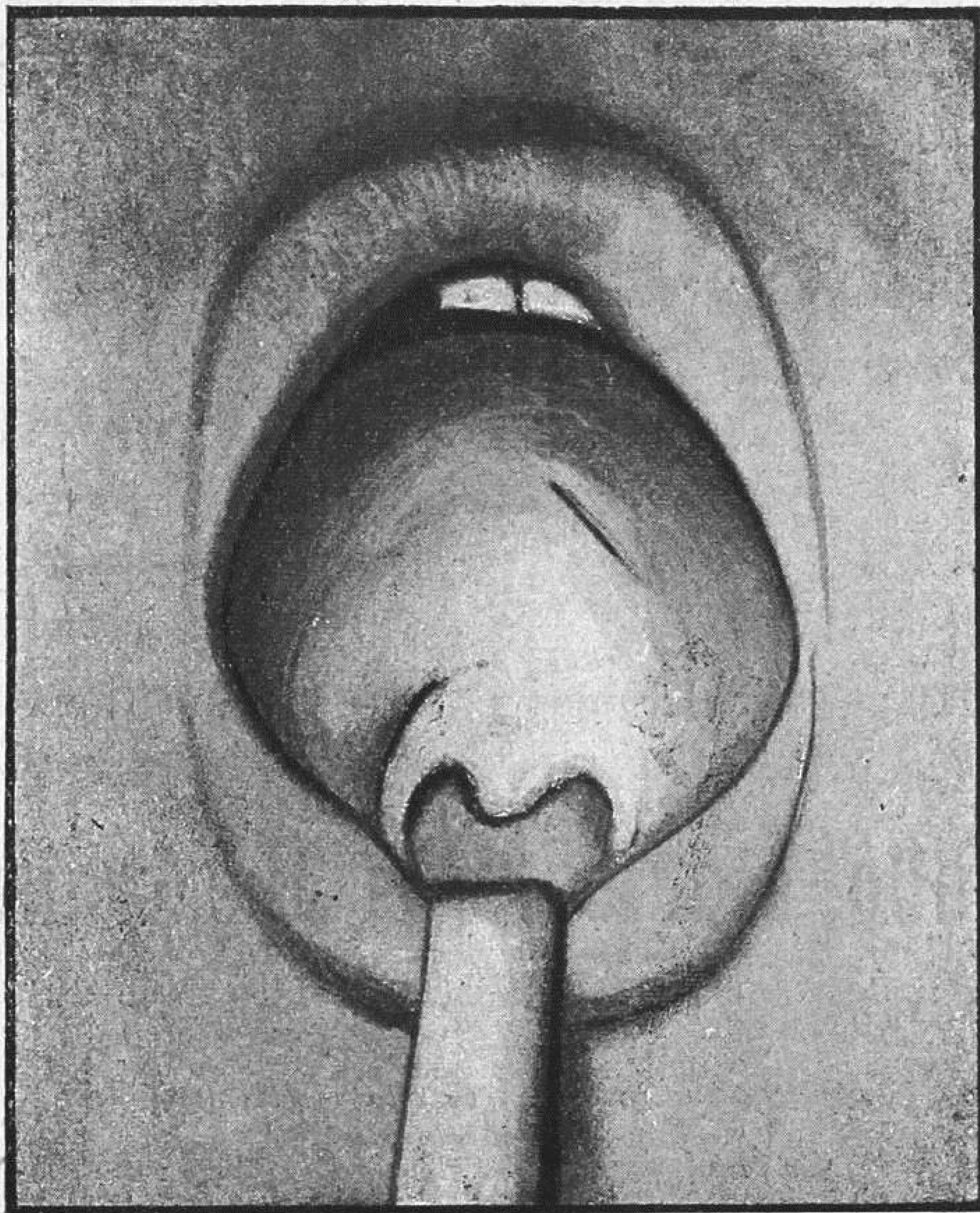


Figura III.

Se pertanto il merito di avere scoperto l'errore di questo assioma anatomo-clinico spetta ai laringologi, costituirà d'ora innanzi un dovere per il clinico quello di affermarlo validamente, portando sopratutto l'attenzione ai casi non infrequenti di paralisi facciale tipica, nei quali l'esplorazione sistematica del velopendolo mostrerà indubbiamente la completa integrità della funzione del velo.

Non sarà inutile però ricordare a questo proposito che non basta per

affermare una emiplegia del velo la semplice constatazione di una deviazione angolare dell'ugola, o di un abbassamento di un arco palatino, specialmente in casi in cui una ipertrofia tonsillare può per sè stessa determinare una condizione di asimetria, ma occorre riconoscere in modo esatto lo stiramento deciso verso un lato della linea mediana che, per parte del peristafilino interno, si verifica durante la fonazione. In tali condizioni la conformazione del velo è caratteristica, come si può rilevare dalla figura semischematica dedotta da una fotografia del caso 2° (fig. III). Si nota infatti come, per essere la metà sinistra portata in un piano posteriore ed esterno, l'arco palatino anteriore del lato paralizzato venga ad essere notevolmente teso, mentre la punta dell'ugola viene a trovarsi deviata dal lato paralizzato.

Quando, per altro, in casi di paralisi facciale accadesse di riscontrare una condizione del velo quale ora ho descritta, non si manchi di interrogare i territori laringei e muscolari del X e dell'XI pajo, praticando cioè l'esame laringoscopico, e sarà spesso possibile, colla constatazione della sindrome di Avellis, rilevare che la paralisi, piuttosto che in rapporto alla mancata influenza del VII, dovrà essere riferita a un disturbo di innervazione nel campo del vago-spinale.

Genova, luglio 1903.

IV.

DALL'OSPEDALE DEL BAMBIN GESÙ IN ROMA

Contributo allo studio della ipertrofia congenita

per il dott. LUIGI CAGIATI, medico capo-riparto.

(*Continuazione; v. fascicolo precedente*).

ARTI SUPERIORI. — La mano sinistra tende ad assumere abitualmente una speciale posizione, perchè il pollice è in diretta opposizione col medio ed il quarto dito distaccato dal medio ed aderente al quinto. I movimenti passivi oppongono a sinistra una resistenza maggiore che a destra, ed il bambino tende ad afferrare gli oggetti piuttosto colla mano sinistra che colla destra.

Gli arti inferiori non presentano alcuna speciale posizione, i movimenti passivi oppongono da ambo i lati la medesima resistenza, e non sembra vi sia differenza fra i due arti nella esecuzione dei movimenti.

Riflessi. — Mancano i riflessi tendinei superiori ed i rotulei, così del pari gli epigastrici e gli addominali. Titillando la pianta del piede, quella di sinistra reagisce con la flessione dorsale di tutto il piede.

Esame psichico. — La bambina si comporta come tutte le altre della sua età, sorride alle persone con le quali sta in contatto.

Mancano fatti speciali.

Esame elettrico. — Dopo varie e pazienti prove si ebbero i seguenti risultati:

Corrente galvanica. — Si ottennero contrazioni minime:

Nei muscoli della regione anteriore del braccio: a destra con milliampère 7; a sinistra con 11.

Nei muscoli della regione posteriore del braccio: a destra con milliampère 6; a sinistra con 8.

Nei muscoli della regione anteriore dell'avambraccio: a destra con milliampère 9; a sinistra con 9.

Nei muscoli della regione posteriore dell'avambraccio: a destra con milliampère 9; a sinistra con 9.

Nei muscoli della regione anteriore della coscia: a destra con milliampère 11; a sinistra con 11.

Nei muscoli della regione posteriore della gamba: a destra con milliampère 15; a sinistra con 20.

Tanto a destra che a sinistra la contrazione alla chiusura del katode fu sempre maggiore di quella alla chiusura dell'anode.

Contrazioni minime:

Il nervo facciale: a destra con 11 elementi; a sinistra con 13.

Nel nervo facialis di sinistra si ottenne: Co C An > CoCK.

Contrazioni minime:

Nel musculus frontalis: a destra con 6 elementi; a sinistra con 4.

Nei muscoli della faccia: a destra con 7 elementi; a sinistra con 8.

Inoltre sui muscoli del lato sinistro della faccia la differenza di contrazione fra la chiusura del katode e quella dell'anode tende ad uguagliarsi.

Eccitabilità faradica. — Le contrazioni dei singoli muscoli della faccia sono pigre e si diffondono con facilità in quelli del lato destro. Nei muscoli del braccio, la formula della eccitabilità è normale da ambo i lati, si ha talvolta un leggero aumento di eccitabilità a sinistra. Egualmente normale d'ambo i lati stimolando i muscoli dell'avambraccio. Nei muscoli della coscia si ha un aumento dell'eccitabilità faradica a sinistra. Nel polpaccio questa è presso a poco identica dai due lati.

Ricapitolando, a sinistra, cioè nel lato ipertrofico, si ha:

1. — Diminuzione dell'eccitabilità galvanica in quasi tutti i muscoli degli arti.

2. — Tendenza alla reazione degenerativa nei muscoli della faccia.

3. — Reazione degenerativa nel nervo facciale.

Il peso della bambina al suo ingresso all'ospedale era di gr. 7280. Sottoposta ad una osservazione scrupolosa per 15 giorni, la temperatura presa metodicamente tre volte al giorno nelle due metà del corpo, ha oscillato fra i 35° 6 e 36° 5 C., sempre però di qualche decimo di grado inferiore nel lato sinistro. Non

mi è mai riuscito osservare le pulsazioni delle radiali, il cuore ha dato una media di 90 a 100 battiti al minuto. Ha mangiato sempre con appetito farinate e latte, digerito benissimo, non è andata soggetta ad alcun disturbo intestinale. È stato impossibile misurare la quantità delle urine nelle 24 ore; l'esame qualitativo completo più volte eseguito le ha mostrate sempre normali. La secrezione del sudore è stata sempre uguale nelle due metà del corpo, mai aumento della secrezione salivare. In questo periodo di osservazione ha completato l'emissione degli incisivi di sinistra. Questi denti sono normali per forma ma grandi. Dopo 15 giorni si è avuto un aumento di peso di gr. 80 e non si è riscontrata alcuna variazione nelle misure sopra indicate.

Diagnosi. — Ipertrofia sinistra completa congenita del corpo, associata a paresi del nervo facciale sinistro.

Caso II. — T..... A..... di anni 2 da Roma. I genitori avvertirono appena nato la deformità che presenta. Essi dapprincipio pensarono che sarebbe scomparsa, poi vedendo che non solo persisteva, ma si rendeva più manifesta, richiesero il parere di vari sanitari fra i quali del mio amico e collega dott. Pietro Ricci, chirurgo nell'ospedale del Bambino Gesù, alla cortesia del quale debbo l'aver potuto studiare questo bambino (V. Fig. II).

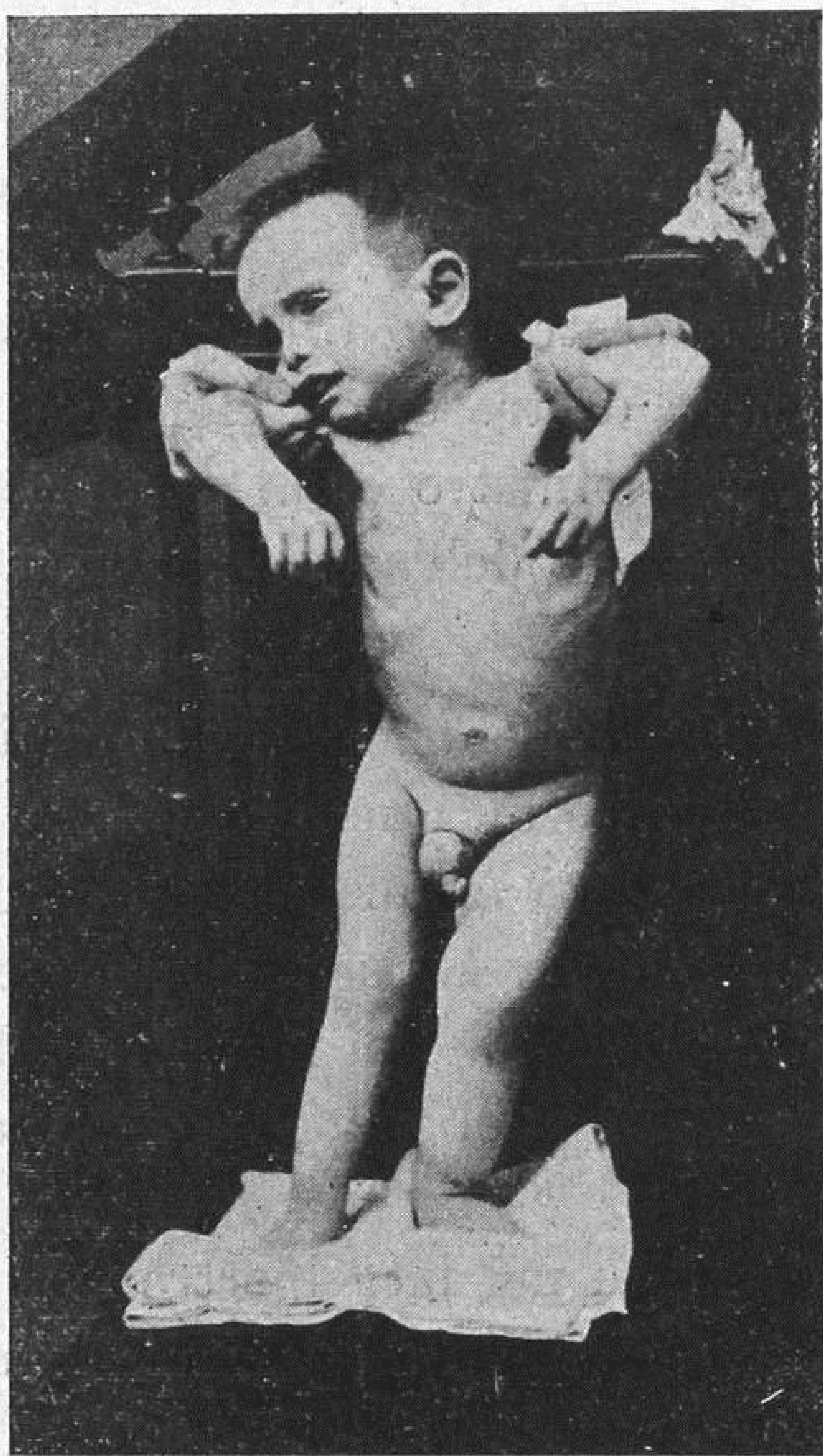


Figura II.

Nulla risulta dall'anamnesi. I genitori sono robusti, non esiste sifilide nè eredità nervosa. La madre ha avuto solo un altro parto gemello. Questi due bambini sono normalissimi. La gravidanza ed il parto dell'A..... furono comple-

tamente fisiologici. Bambino robusto, di sviluppo scheletrico regolare, sufficientemente nutrito, non traccie di rachitide e di scrofola. Il cranio di forma ovoidale presenta la bozza frontale di destra molto più prominente e sviluppata di quella di sinistra. La emicirconferenza di destra misura mm. 257, quella di sinistra 233. Tal maggiore sviluppo è a carico dell'osso, le parti molli sono completamente normali ed identiche dai due lati. Null'altro si riscontra a carico della testa. Collo normale. Torace ed organi toracici normali. Addome ed organi addominali normali. Arti superiori perfettamente fisiologici.

Organi genitali. — Il pene ci si presenta di volume maggiore in rapporto all'età del bambino. Questa maggior grandezza è a carico principalmente della pelle e del tessuto sottocutaneo. Il prepuzio è lunghissimo e verso il suo estremo acquista una forma ad elica. Alla palpazione si riscontra la mancanza del glande ed i corpi cavernosi dell'asta rudimentari ed appena percepibili. Lo scroto ancora è molto sviluppato, il suo rafe pronunziatissimo, i testicoli si presentano alla palpazione completamente fisiologici.

Arti inferiori. - Presentano a prima vista una differenza di volume fra di loro. Il sinistro è notevolmente più grande, sembra appartenere ad un altro bambino di età maggiore. Pronunciatissime sono le incisure normali dell'inguine, della natica, del poplite.

Alla palpazione si riscontra che questo volume maggiore è dato da tutti i tessuti molli e dalle ossa, però in modo speciale dal sottocutaneo, nel quale principalmente in corrispondenza della natica, del polpaccio e del dorso del piede si notano dei veri cuscinetti di grasso. Tranne la spessezza maggiore, il colorito della pelle è perfettamente normale ed identico dai due lati. Non esistono affatto nevi materni. Unghie normali.

Misure del bacino e degli arti inferiori:

Dal coccige alla spina iliaca anteriore superiore: a destra mm. 82; a sinistra 88.

Dalla spina iliaca anteriore superiore alla sinfisi pubica: a destra mm. 75; a sinistra 90.

Dalla spina iliaca anteriore superiore al gran trocantere; a destra mm. 60; a sinistra 70.

Dal gran trocantere al margine estremo del piede: a destra mm. 275; a sinistra 285.

Lunghezza del piede dal centro del calcagno alla estremità dell'alluce: a destra mm. 120; a sinistra 130.

Circonferenza della coscia presa nel suo 3° superiore: a destra mm. 210; a sinistra 280.

Circonferenza della coscia presa nel suo 3° inferiore: a destra mm. 160; a sinistra 210.

Circonferenza della gamba presa nel suo 3° superiore: a destra mm. 160; a sinistra 190.

Circonferenza della gamba presa nel suo 3° inferiore: a destra mm. 140; a sinistra 160.

Circonferenza del piede presa a livello dell'impianto delle dita: a destra mm. 120; a sinistra 130.

Per riscontrare la spessezza e la differenza delle ossa ho misurato con compassi la testa della tibia ed i malleoli, dove le parti molli hanno uno spessore minimo. Eccone i risultati:

Spessore della testa della tibia: a destra mm. 38; a sinistra 50.

Spessore dei malleoli: a destra mm. 30; a sinistra 37.

Gli organi dei sensi completamente normali, la sensibilità tattile e dolorifica, nonostante le difficoltà della ricerca, completamente fisiologica è nei due arti inferiori del tutto uguale. I riflessi superficiali e profondi completamente normali ed identici. La forza muscolare è maggiore nell'arto inferiore sinistro. La deambulazione è fisiologica. Urine completamente normali.

L'esame psichico non fa rilevare alcunchè di speciale.

Esame elettrico. — Corrente galvanica. — Non esiste reazione degenerativa. Per ottenere contrazioni anche minime occorrono però nell'arto più grosso delle correnti assai forti e di gran lunga superiori a quelle che sono necessarie per ottenere contrazioni identiche nell'arto normale (diminuzione dell'eccitabilità).

Chiusura del katode:

Muscoli della regione anteriore della coscia: a destra lieve contrazione con 10 milliampère, a sinistra identica contrazione con 25 milliampère.

Muscoli della regione posteriore della coscia: a destra lieve contrazione con 10 milliampère, a sinistra lieve contrazione con 27 milliampère.

Muscoli della regione surale: a destra leggiera contrazione con 12 milliampère, a sinistra leggiera contrazione con 30 milliampère.

Anche per l'eccitabilità faradica i muscoli dell'arto ipertrofico offrono una diminuzione evidente. Occorre infatti una corrente molto intensa per produrre delle contrazioni identiche a quelle dell'arto normale.

Le difficoltà di tenere tranquillo il bambino durante l'esame elettrico, mi ha impedito di saggiare il modo di comportarsi dei nervi.

Diagnosi. — Ipertrofia congenita dell'arto inferiore sinistro.

***

Nel consultare la letteratura, ho riscontrato della incertezza sul concetto della ipertrofia congenita e sulla sua classificazione. Credo quindi non superfluo definire l'ipertrofia congenita il fatto di un individuo che del tutto sano e bene sviluppato, presenta o una metà del suo corpo, o una parte di esso di grandezza maggiore dell'altra corrispondente; ingrandimento che però non ne altera la forma e la struttura.

Questo fenomeno è stato ben descritto dal lato clinico, poco dal lato anatomo-patologico. È ancora oscuro dal lato etiologico.

A seconda delle parti che presentano questa malformazione e della sua frequenza, può essere così classificata:

1. Ipertrofia di un segmento del corpo (dita, mano, piede).

2. Ipertrofia laterale di un arto superiore od inferiore.
3. Emipertrofia della faccia.
4. Emipertrofia totale.
5. Emipertrofia incrociata.

Vi sono poi casi speciali, come quello descritto da Hoffmann, dove l'ipertrofia era localizzata agli arti superiori e regioni scapolari; quello di Morisan nel quale erano ipertrofici i muscoli accessori della respirazione della parte destra, e specialmente il pectoralis major, il trapezio, lo sterno cleido mastoideo, lo scaleno; quello di Adams nel quale oltre una gamba era ingrossata la metà dello scroto corrispondente. Vi è poi il caso di Friedeberg che potrebbe indicarsi come una ipertrofia degli arti incrociata perchè era attaccato il braccio destro e la gamba sinistra.

Riguardo alla emipertrofia totale ecco brevemente quanto ho trovato descritto.

Ollier parla di una donna, la quale fin dalla nascita presentava un aumento di volume della faccia destra, dell'arto superiore destro in lunghezza e dell'inferiore destro in spessore. Trelat et Monod descrivono un ragazzo di 19 anni: esiste emipertrofia della faccia ed arti superiori ed inferiori a destra. Il caso riportato da Mesmejean è di un bambino di 13 mesi con emipertrofia destra della faccia e degli arti superiori ed inferiori destri, però solo nel senso dello spessore. Egli dice che questo aumento di volume è a carico specialmente del tessuto adiposo. Tilanus riferisce di un bambino nel quale la metà destra della lingua, della mascella inferiore e di tutto il corpo presentava un aumento di volume. Max Gregor, Steffen e Zhakowski descrivono ciascuno un caso di emipertrofia totale in bambini, i primi due a destra, il secondo a sinistra.

Aggiungendo a questi il mio caso n. 1 ne abbiamo un insieme di 8 registrati nella letteratura medica per la emipertrofia totale.

Sono note solo due osservazioni di emipertrofia incrociata, e cioè quella di Lewin, dove esisteva ipertrofia della metà sinistra della faccia e braccio corrispondente, spalla destra e gamba destra; e quella di Thomas, un bambino cioè di 4 mesi che aveva aumento di volume nella metà destra della faccia e metà sinistra del corpo.

Sulla frequenza della ipertrofia congenita nelle varie parti dell'organismo, ecco quanto ho riscontrato:

N. 45 osservazioni nelle quali erano prese le dita, con maggiore frequenza del medio della mano destra.

N. 62 osservazioni riguardanti gli arti con quasi eguale rapporto di numero fra il superiore e l'inferiore, anche qui con prevalenza destra.

N. 12 osservazioni di emipertrofia della sola faccia con prevalenza della metà destra.

Riguardo al sesso, il mascolino è più spesso preso.

All'eredità ed ai disturbi sopravvenuti durante la gestazione, tutti sono d'accordo a non attribuire alcuna importanza. Nulla di speciale infatti si riscontra nelle varie memorie su questi dati anamnestici, e le pochissime osservazioni di cadute, colpi di pietra, patemi d'animo, non hanno valore, perchè questi fatti

accaddero in epoca della gravidanza molto avanzata nella quale il feto era già formato e non poteva subire modificazioni di sviluppo.

Gli organi dei sensi in questi soggetti, in ispecie nelle emipertrofie della faccia, sono poco interessati nella loro forma, struttura e funzione. Così per l'occhio e la vista, solo la bambina da me descritta presenta un volume maggiore del globo oculare. Esiste strabismo nel mio caso ed in quelli di Friedreich e Ziehl, miopia solo nel mio e Ziehl. Orecchio e udito: Padiglione più sviluppato nelle osservazioni di Sophie Harnstein, di Friedreich e di Ziehl, acutezza di udito in quella di Ollier. Nessun accenno ho trovato riguardo all'odorato. La mia bambina (caso n. 1) è completamente anosmica. Più ovvie sono le alterazioni della lingua. Friedreich parla nei suoi due soggetti di ipertrofia della metà della lingua corrispondente a delle papille fungiformi. Arnheim scrive che era tagliata in due metà uguali, delle quali la destra era più grossa, Ziehl anche di maggiore sviluppo della metà della lingua e delle papille fungiformi e filiformi. Khiwull egualmente emipertrofia linguale e sviluppo di papille fungiformi. Anche io ho accennato nel primo caso ad emipertrofia linguale, ma senza alcuna alterazione di papille. Nessuna nota di disturbi del gusto.

Tutti gli osservatori parlano del maggior volume della tonsilla, della precocità di dentizione e della grandezza più evidente dei denti nella parte ipertrofica. Friedreich e Zichl osservarono secrezione abbondante di saliva.

Tutti anche hanno notato spessezza della pelle, sviluppo del sottocutaneo ed accumolo di grasso, che in qualche punto fa pensare quasi ad un tumore lipomatoso.

Oltre a me osservarono la pigmentazione Friedreich, Ziehl, Tilanus, Lewin, Finlaysen e Kiwull. Quest'ultimo ha fatto un esame microscopico di un frammento di pelle ed ha osservato i vari strati dell'epidermide e derma normali in spessezza, le glandole sebacee e sudoripare ipertrofiche, i follicoli piliferi normali. L'ipertrofia è a carico del tessuto adiposo e congiuntivale. Il primo predominante sotto la pelle ha la sua struttura ordinaria, il secondo è costituito da fibre fine, privo di cellule e traversato da vasi molto dilatati. Gli elementi adiposi e congiuntivali discacciano e stringono qua e là le fibre muscolari, le quali non prendono che una debole parte alla ipertrofia. Confrontando questo esame con quello da me eseguito e che sopra ho riportato, si vede come il risultato delle alterazioni sia uno sviluppo anormale di tessuto congiuntivo.

I nevi materni, sui quali come vedremo si è basata una teoria per la etiologia di queste deformità, sono molto incostanti. Sono notati da Trelat et Monod, Dupley, Lewin. Esistono nel primo dei miei casi ma nella parte normale.

Riguardo alla funzione delle glandole della pelle, Friedreich parla di una secrezione sebacea più abbondante, Lewin e Dupley di un aumento di sudore. Friedreich accenna anche ad uno sviluppo e ad una consistenza maggiore dei capelli.

Non ho trovato accenno a disturbi di sensibilità, se ne eccettui in Hingginbothan il quale in un braccio a sviluppo gigantesco riscontrò anestesia.

La maggioranza degli osservatori parla di una temperatura più elevata nel lato ipertrofico, mentre io e Sebrazès et Cabannes abbiamo riscontrato il fatto opposto.

Forza muscolare. — Quasi tutti gli AA. hanno notato un aumento di questa nella parte più sviluppata, ciò che molto facilmente si spiega. La motilità degli arti è perfettamente conservata: la bambina da me studiata (caso n. 1) preferisce la prensione colla mano sinistra In quanto poi alla deambulazione in generale non ho trovato alcun cenno a claudicazione, la quale sarebbe ovvia data la differenza di volume e lunghezza degli arti. Fanno però eccezione i soggetti nei quali questa differenza fra i due arti è notevole, come uno citato da Arnheim dove si aveva una differenza fra i due arti inferiori di 13 centimetri, ed esisteva forte claudicazione e spostamente del bacino; ed uno di Redard nel quale la differenza era di 4 centimetri. Il bambino della mia seconda osservazione corre e salta perfettamente. Trelat e Monod fanno rimarcare che questi individui correggono l'allungamento dell'arto rialzando il loro bacino e piegando il ginocchio dal lato ipertrofico.

Oltre a me hanno osservato una paresi del facciale Ziehl, Kiwull, Sebrazès et Cabannes e Thomas.

Nulla di speciale a carico dei riflessi superficiali e profondi.

Esame elettrico. — Dagli autori è stata rilevata una diminuzione nelle parti ipertrofiche tanto della eccitabilità galvanica che della faradica. Redrich, Sebrazès et Cabannes ed io specialmente nel secondo caso abbiamo constatato questo fatto per le due correnti galvanica e faradica. Di più io nel primo caso ho trovato reazione degenerativa del nervo facciale sinistro (lato ipertrofico). Thomas ha riscontrato diminuzione per la sola faradica. Hoffmann e Tilanus non hanno notato differenza alcuna della reazione elettrica fra le parti normali e le ipertrofiche. Si potrebbe spiegare questa diminuzione di eccitabilità con una maggiore resistenza opposta dalla prevalenza della sostanza congiuntiva. Sebrazès e Cabannes attribuiscono questo fatto ad una dissociazione delle fibre, Thomas ad una costituzione speciale del tessuto muscolare.

Non trovo osservazioni speciali sull'influenza che questa deformità, specialmente se della testa, eserciti sullo sviluppo intellettuale. I miei due bambini sono completamente normali.

Decorso. — La maggioranza degli osservatori ammette che l'ipertrofia conserva le sue proporzioni iniziali colle parti omonime normali durante tutto il periodo di crescenza. Arnheim però nota che nel suo caso non si mantenne questo rapporto e che in due anni e mezzo la differenza fra i due arti superiori raggiunse quasi il doppio di quella notata nel primo esame. Thomas nota una diminuzione o almeno un arresto di questo fenomeno in un esame fatto 27 mesi dopo il primo.

Anatomia patologica. — Nella letteratura ho riscontrato tre sole autopsie di bambini affetti da ipertrofia congenita, due delle quali con esame microscopico. Le riporto brevemente.

La prima riferita da Friedreich è una osservazione del dottor G. Humann di Darmstad. Si trattava di un bambino di 5 anni con emipertrofia sinistra della faccia. Morì in conseguenza di meningite da carie della rocca del temporale

sinistro. Si riscontrò questa più sviluppata, fitta e prominente e lasciava distinguere sulla sua superficie superiore più tuberosità che la corrispondente di destra. Riguardo al cervello si notò una piccola differenza fra le due metà, una maggiore profondità della base (così si esprime l'autore). Null'altro di speciale.

La seconda è di Sophie Harnstein. Bambino di due mesi e mezzo presentava un maggiore sviluppo degli arti a destra e dell'orecchio corrispondente. In quest'ultimo la maggiore spessezza dipendeva dalla pelle e dal sottocutaneo. Negli arti trovò sviluppo oltre che della pelle e sottocutaneo, anche delle cellule grasse e dei setti fra i singoli lobuli di grasso. Sviluppo del tessuto muscolare (sempre dal lato destro) e l'esame microscopico faceva riscontrare il connettivo interstiziale più spesso ed i fasci muscolari stessi strettamente compressi; l'A. dice che è molto difficile una valutazione sull'aumento di volume e di numero delle fibre muscolari nella parte ipertrofica, oscillando molto nelle loro dimensioni. Sembrano però più numerose. Il diametro delle arterie e vene era maggiore, la loro parete più spessa. Anche il tessuto osseo si presentava ingrossato ma in modo molto limitato. Riguardo al sistema nervoso, non trovò alcuna alterazione, nessuna differenza di posizione e grandezza nelle varie sezioni che fece del midollo spinale. Osservò maggior volume dei tronchi nervosi a destra ed un maggior sviluppo dell'epinervio, perinervio, endonervio; e nei tagli trasversi in mezzo agli spazi linfatici e qualche volta in mezzo ai fasci nervosi stessi, cellule vescicolari (Blasn-Zellen). Da Langhans nei nervi di cretini per l'alterazione della tiroide, e da Kopp nei nervi di cani resi cachettici per asportazione della tiroide stessa erano state riscontrate queste cellule vescicolari. L'A. accenna infine ad alcune formazioni riscontrate in mezzo ai fasci muscolari, punti azzurri cioè, apparentemente rotondi, del diametro di 203 volte il loro nucleo, limitati da una linea sottile oscura a decorso irregolare, l'interno ugualmente intersecato da alcune piccole linee. Non sa pronunciarsi sulla interpretazione di queste formazioni. Le trovò solo nella parte ipertrofica.

La terza autopsia è di Arnheim, il cui caso egli considera come emipertrofia completa, quantunque nell'arto inferiore la differenza fra le parti omonime, se ne eccettui l'alluce dove certo è apprezzabile, non raggiunge al massimo solo che 3 o 4 millimetri, cifra normale. All'autopsia oltre alla ipertrofia esterna già accennata ed a rachitide grave, il cuore presentava il ventricolo e l'orecchietta destra molto dilatati, ipertrofia dei miocardio, polmoni molto voluminosi, grosse pleiadi glandolari peribronchiali alcune delle quali come ciliege. In ambedue i polmoni poi alla base si notavano edema e noduli di bronco-polmonite. Si riscontrarono inoltre bronchiettasie con ipertrofia delle cartilagini bronchiali, atrofia del tessuto pulmonale ed enfisema alveolare, induramento dell'apice del pulmone sinistro. I nervi frenico e vago a destra il doppio più grandi che a sinistra, milza piuttosto voluminosa. Rene sinistro lungo cm. 7 e mezzo, destro cm. 8 e mezzo. Fegato grosso, in proporzione la parte destra più sviluppata e resistente. Ovario sinistro lungo 1 centimetro, destro 2 e mezzo. Nell'intestino si notò una enterite follicolare. Nulla di anormale nel cervello, eguali i due emisferi. Non potè essere fatta la sezione della colonna vertebrale.

La ricerca microscopica dette i seguenti risultati: muscoli, fegato e rene normali. Sono sviluppati i tessuti connettivi ed i vasi sanguigni nel loro volume rispetto al normale. Nei pulmoni si notano numerosi fasci di tessuto connettivo, i quali vanno fino alla pleura e limitano grandi e piccole parti di tessuto pulmonale che ha perduto la sua apparenza normale ed è costretto dal connettivo stesso. Esistono poi delle lacune più o meno grandi senza rivestimento epiteliale, bronchi obliterati conservanti il loro epitelio, altri contenenti liquido; bronchioli obliterati e distrutti. Nelle pareti poi di questi ultimi esistevano delle cartilagini che le circondavano da ogni lato. Si notò ancora aumento di numero dei vasi.

È inoltre accennato nella monografia di Arnheim, che Barnard sotto la direzione di Demme trovò ammassi di cellule nei fasci muscolari e crede che esse provengano da una ipertrofia dei tessuti con accompagno di accumulo cellulare; che Montegomery trovò ipertrofia delle glandole linfatiche ed infiltrazione di cellule rotonde lungo i vasi.

Dal risultato delle osservazioni sopra citate e da altre che si sono eseguite sopra parti gigantesche asportate mediante atti operativi (Busch, D'Urso) si può quindi ritenere che l'ipertrofia congenita sia dovuta ad una iperplasia dei tessuti congiuntivi e secondo lo Harnstein anche del muscolare striato.

Prima di trattare della etiologia accennerò brevemente ad alcuni casi di ipertrofia acquisita. Cinque sono riferiti nel lavoro di Sebrazés et Cabannes e sono i seguenti: 1° Il caso di Stilling. Donna di 38 anni, la quale in seguito ad un colpo di pietra ricevuto sulla faccia nell'età di 9 anni, vide accrescersi la porzione di questa dove aveva ricevuto il trauma. L'A. pensa che il colpo provocasse lesione del nervo sotto orbitario con paralisi dei rami destinati ai vasi. 2° Il caso di Berger. Emipertrofia della faccia in conseguenza di una nevralgia ostinata del trigemino interessante le sole parti molli ed in specie il sottocutaneo. 3° Il caso di Schiech Bambina di 9 anni, nella quale dopo il 2° anno di vita si cominciò ad osservare un continuo aumento della faccia sinistra con rallentamento della dentizione da questo lato. L'ipertrofia interessava tutti i tessuti molli e le ossa della faccia tranne il mascellare inferiore. Nulla nella lingua, tonsille, palato. Secrezione di sudore normale. 4° Caso di Montegomery. Uomo di 31 anno, il quale in conseguenza di un ascesso nel mascellare inferiore, apertura e cicatrice, ha la parte sinistra della faccia deformata ed aumentata di volume. All'esame della pelle si riscontrò un ammasso di cellule epiteliali disposte concentricamente in degenerazione jalina e rigonfiamento delle glandole sebacee. Quest'ammasso agendo come corpo estraneo aveva provocato nel tessuto vicino una proliferazione di cellule rotonde. 5° Caso di Ch. Dana. Aumento della bozza frontale e della mascella sinistra e della volta palatina. Non mi sembra abbia interesse speciale trattandosi di un soggetto con acromegalia.

Oltre queste, ho riscontrato nella letteratura le seguenti osservazioni. 1° Caso di Rapin. Bambino che a 20 mesi ha sofferto di una polimielite infantile acuta in conseguenza della quale si vide alcuni mesi più tardi uno sviluppo maggiore del braccio destro e della gamba sinistra. I tegumenti danno l'impressione di

una massa plastica resistente, di cui l'ipertrofia è dovuta ad una proliferazione esagerata del connettivo. 2° Caso di Redlich. Uomo di 55 anni con sintomi di incipiente paralisi progressiva, il quale in seguito ad una linfangite sofferta sei anni prima presenta l'arto inferiore sinistro sviluppatissimo. L'esame istologico di un frammento di muscolo fa pensare alla pseudo-ipertrofia muscolare; l'atrofia però delle fibre muscolari non è tanto forte e la riproduzione del tessuto connettivo e grasso non è esagerata. 3° Caso di Schulten dove si tratta di un bambino che si suppone abbia sofferto di paralisi cerebrale infantile congenita, nel quale esisteva ipertrofia dell'avambraccio sinistro, coscia e polpaccio sinistro. Probabilmente credo si tratti di un fatto compensativo di alcuni gruppi muscolari. Esisteva infatti piede piatto paralitico ed atrofia dei muscoli tibiali.

Riassumendo, questa ipertrofia acquisita limitata in quasi tutti i casi alla sola pelle e tessuto sottocutaneo, ebbe in 3 soggetti per causa apparente, un processo flogistico, in 2 una ignota ed inaccettabile, in uno un fatto compensativo, in 2 una alterazione nervosa, una nevrite a quanto sembra, ed una polimielite.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno XI. Roma, marzo 1904 Vol. XI-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della Regia Università di Genova

diretto dal prof. E. Maragliano

Contributo al ricambio, alla patogenesi ed all'uropoiesi del diabete insipido

per il dottor ALFREDO ROSSI.

Il diabete insipido rappresenta un capitolo di patologia non ancora sufficientemente esplorato, talchè, sia per quanto riguarda la patogenesi e l'anatomia patologica, sia per quanto si riferisce al ricambio materiale, alcuni punti sono tuttora controversi, alcune quistioni attendono una definitiva risoluzione. Perciò credo non inutile riferire alcune ricerche che ho istituito su vari casi tipici presentatisi nella clinica medica di Genova nel corso di quest'anno, le quali, se non saranno atte a risolvere quistioni da lunga mano dibattute o a scoprire fatti nuovi, varranno ad accrescere di qualche altra esperienza e qualche altra osservazione il patrimonio clinico e scientifico che già possediamo di questa malattia.

Perocchè, è soltanto dalla raccolta di un'ampia casistica clinica, dal giusto apprezzamento dei reperti anatomo-patologici, dall'analisi dei dati sperimentali, dalla critica dei quesiti e delle ipotesi enunciate, che si può risalire alla concezione sintetica netta d'un'entità morbosa complessa, come quella che ci occupa.

Relativamente poco numerose ed alquanto discordi sono, ad es., i risultati relativi al ricambio azotato, e ciò procede, a mio credere, oltre che dall'essere il diabete insipido raro e dall'essere stati compresi nel novero di esso casi di origine e di natura diversa, ancora dalle non lievi difficoltà di esecuzione, che, se

non mancano mai in questo genere di indagini per la poca disposizione degli infermi ad assoggettarsi a quei lievi sacrifizi, che assolutamente si richiedono, sono ancora maggiori quando si tratta di malati di diabete insipido per l'indole poco remissiva, che è non raro attributo della loro singolare infermità. L'intrattabilità e talora la bizzarria degl'infermi ho dovuto anch'io sperimentare in queste mie brevi ricerche, anzi debbo dire ch'essa fu la causa per cui fui costretto a limitare le indagini che mi ero proposto e mi tolse talora di completare quelle già iniziate.

I casi di diabete insipido, che si presentarono alla mia osservazione, sono tre. Il primo mi offrì assai meglio degli altri l'opportunità di studiare il ricambio organico e il bilancio dell'acqua. Oltre a ciò potei determinare il punto di congelamento del sangue in rapporto a quello dell'orina, il che mi ha suggerito alcune considerazioni sul rapporto fra poliuria e polidipsia e sul meccanismo della funzionalità renale.

Un secondo diabetico venne accolto nella clinica per lesioni tubercolari avanzate d'ambo i polmoni, in condizioni gravi, per cui venne a mancare in breve lasso di tempo, e mi fu così possibile l'osservazione anatomo-patologica, certamente interessante, considerando che le autopsie di diabete insipido sono poco numerose.

Il terzo caso riguarda un infermo, dalla cui osservazione meno vantaggio ho potuto trarre, di quanto me ne ero ripromesso, per l'indole ostinatamente avversa alle esigenze delle ricerche. Tuttavia anche in esso mi riuscì di eseguire ripetutamente l'analisi delle orine, di determinare l'indice crioscopico del sangue e trarne frutto del raffronto coi risultati ottenuti nel primo caso.

Credo opportuno riferire anzitutto brevemente la storia clinica insieme colle osservazioni e le indagini che mi venne fatto di eseguire in ciascuno di essi, riserbandomi di esporre in ultimo complessivamente le considerazioni generali, che dal complesso dei risultati ottenuti, dal loro confronto se ne possono ritrarre.

Caso I. — Luigi F..., d'anni 18, bracciante. Il padre morì d'un tumore alla faccia, di natura probabilmente maligna. A 12 anni ebbe una febbre gastrica (?); del resto stette sempre bene.

Racconta che all'età di 6 anni cadde dall'altezza di circa 2 metri, riportando una ferita alla regione parietale destra, di cui osservasi tuttora la cicatrice. Dopo la caduta perdette la coscienza per 8-10 ore ed ebbe febbre per 6-8 giorni. La ferita guarì in capo a 10-12 giorni. Dai primi 2-3 giorni dalla caduta cominciò a notare maggior bisogno di bere, il quale andò aumentando nei giorni seguenti, talchè in capo ad una ventina di giorni fu obbligato a bere circa 8 litri d'acqua nelle 24 ore. *Contemporaneamente, a suo dire*, l'orina aumentò fortemente e divenne chiara come acqua. La sete e la poliuria si mantennero press'a poco nella stessa misura fino all'età di 10 anni. In questo tempo vi fu un notevele miglioramento; non venivano superati 2 litri d'acqua al giorno. Questo stato di cose durò fino a 2 mesi prima di presentarsi in clinica, che fu il 17 marzo 1903, nel qual tempo l'infermo si era esposto ad un lavoro piuttosto grave (muratore). Dopo 8-10 giorni di questo lavoro riapparve la polidipsia e la poliuria insieme con spiccata debolezza.

Stato presente. Notevole ritardo dello sviluppo scheletrico in rapporto all'età. Sistema muscolare poco valido; pannicolo adiposo regolare. L'esame accurato dell'apparato respira-

torio e circolatorio non rileva nulla che sia degno di nota. Anche le condizioni dell'addome e dei visceri ipocondriaci accessibili all'esame diretto sono normali.

Quanto al sistema nervoso, non esiste alcun fatto speciale nelle funzioni di moto, nè in quelle di senso. Riflessi normali, cenestesi integra, intelligenza desta. Si nota soltanto una certa irrequietudine generale.

Orina d'aspetto limpido, simile ad acqua, di densità 1001; assenza assoluta d'albumina e di zucchero. Peso del corpo kg. 39.

Nei tre giorni che seguirono a quello dell'entrata in clinica, l'orina evacuata fu in media di sei litri nelle 24 ore. Il peso specifico variò da 1001 a 1003. Esame del sangue: globuli rossi 5,200,000-5,280,000 per mmc.; gl. bianchi 6800-8000. Emometro 95 $^{o}/_{o}$. Pressione arterio-capillare (tonometro di Gärtner) 60-65.

Il 20 marzo iniziai le esperienze sul ricambio, col proposito sopratutto di studiare il bilancio azotato.

Per non allontanarmi troppo dalle condizioni naturali, ho creduto opportuno di non sottoporre l'infermo ad una dieta fissa e costante, ma di concedergli la quantità di alimenti che desiderava. Ho procurato per il mio scopo che la dieta fosse molto ricca di albuminoidi.

La quantità dell'acqua era lasciata a talento del paziente, ma esattamente misurata. Inoltre, per avere risultati attendibili e per evitare errori o frodi che i soggetti in esame commettono così spesso, disposi che ogni alimento fosse da me stesso cucinato e somministrato.

Ciò per quanto riguarda gli introiti, i quali sono rappresentati dettagliatamenie nella tabella I, dove sono calcolati anche i singoli valori di azoto, idrati di carbonio e grassi corrispondenti a ciascun giorno. Per questo calcolo mi sono giovato in parte delle tavole alimentari del Koenig; e perchè i valori di esse non possono corrispondere esattamente per ogni genere di alimento, così ho procurato di variare poco, e scegliere quelli, i cui valori sono meno oscillanti; oltre a ciò per le derrate più variabili, come il latte e il pane, ho determinato la percentuale di azoto e d'acqua con determinazioni proprie (secondo esse 100 gr. di pane contengono gr. 1.514 di azoto e gr. 31 d'acqua; 100 gr. di latte contengono 0.417-0,455 d'azoto e 94 d'acqua). Perciò, se i risultati ch'io presento non pretendono di rappresentare gli elementi d'un bilancio rigorosissimo, tuttavia per lo scopo cui sono intesi mi pare corrispondano sufficientemente e sieno abbastanza dimostrativi.

Per quanto si riferisce alle uscite, esse comprendono le orine e le feci. Le une e le altre vennero diligentemente raccolte e misurate o pesate per ogni periodo di 24 ore, da un mattino all'altro (ore 7). Nell'orine ho determinato:

l'azoto totale col metodo di Kjeldahl-Gunning;
l'azoto ureico con quello di Gumlich;
i cloruri col metodo di Volhard-Salkowski;
l'acido fosforico col metodo di Neubauer.

Determinai inoltre ripetutamente il punto di congelamento dell'orina e del sangue, usando il comune apparecchio con miscuglio frigorifero di ghiaccio e sale. A questo proposito mi piace avvertire che ho cercato di uniformarmi a tutti quei precetti e rispettivamente di evitare tutte quelle cause d'errore che ogni giorno, si può dire, vengono segnalate con grande ardore, a proposito della tecnica crioscopica (controllo del termometro ad ogni esame, ripetizione della determinazione, azione regolare ed uniforme dell'agitatore, temperatura del miscuglio poco bassa, discesa molto lenta del termometro, ecc.).

Per le feci ne venne giorno per giorno prelevato un campione ed essiccato a bagno-maria. Alla fine dell'esperimento fu determinato l'azoto sopra una determinata quantità della massa totale essiccata in stufa e polverata.

La tabella II ci dà i valori ricavati dalle analisi dell'orina e delle feci.

Tabella I. — *Entrate.*

Data	ALIMENTI gm.	Azoto gm.	Carboidrati gm.	Grassi gm.	Calorie	Liquido totale cmc.
20 marzo 1903	Pane 380 – Carne 400 – Latte 500 – Uova n. 4 – Zucchero 20 – Strutto 50 – Vino 200 – Acqua 6790.	25. 219	253. 02	93. 01	2,548	8,015
21 »	Pane 515 – Carne 400 – Latte 500 – Uova n. 4 – Zucchero 20 – Strutto 40 – Vino 500 – Acqua 7760.	27. 259	349. 22	84. 25	2,913	8,578
22 »	Pane 350 – Carne 345 – Latte 500 – Uova n. 4 – Zucchero 20 – Strutto 30 – Vino 500 - Acqua 7760.	22. 924	250. 22	72. 5	2,287	9,217
23 »	Pane 595 – Carne 385 – Latte 500 - Zucchero 20 - Uova n. 4 – Strutto 20 – Vino 500 – Acqua 7760.	27. 96	376. 24	65. 18	2,866	9,247
24 »	Pane 358 - Latte 500 – Uova n. 4 – Zucchero 20 - Vino 500 - Acqua 5820.	11. 518	234. 04	38. 35	1,612	7,015
25 »	Pane 450 – Carne 250 - Latte 500 - Uova n. 4 – Zucchero 20 – Riso 100 – Formaggio 10 – Vino 500 – Acqua 8730.	22. 775	367. 94	46. 15	2,521	10,155
26 »	Pane 558 – Carne 160 – Latte 500 – Uova n. 4 – Zucchero 20 – Riso 150 – Formaggio 15 – Strutto 5 – Vino 500 - Acqua 7760.	20. 65	312. 09	51. 5	2,286	9,166
27 »	Pane 255 - Latte 500 - Uova n. 1 - Riso 400 – Zucchero 20 – Brodo 530 – Vino 500 – Acqua 7770.	11. 609	492. 49	27. 63	2,573	9,363
28 »	Pane 397 – Latte 500 – Uova n. 1 – Riso 300 - Zucchero 20 – Brodo 530 - Formaggio 15 – Strutto 15 – Vino 500 – Acqua 9260.	14. 558	493. 24	45. 78	2,780	10,893
29 »	Pane 240 - Latte 500 - Riso 200 – Zucchero 20 – Brodo 530 – Formaggio 10 – Strutto 30 – Vino 500 - Acqua 7760.	8. 83	426. 69	52. 03	2,450	10,002
	Totali . . .	**193. 302**	**3,555. 19**	**576. 38**	**24,845**	**91,651**

TABELLA II. — *Esiti.*

DATA	ORINE								FECI		N totale emesso	Liquido totale emesso	Bilancio	*Osservazioni*
	Quantità	Densità	N T	N U	$^{NU}/_{NT}$	Na Cl	PO_4H_3	Δ	Quantità	N fecale				
	cmc.		gm.	gm.	%	gm.	gm.		cmc.	gm.	gm.	cmc.		
20 marzo 1903 . . .	6,525	1,005	21. 559	19. 601	90	6. 901	3. 52	— 0. 20°	120	2. 019	23. 578	6,622	+ 1. 641	Peso del corpo all'inizio dell'esperimento Kgr. 39. 600, alla fine Kgr. 41.
21 » . . .	7,670	1,005	22. 778	20. 46	88	11 699	3. 298	— 0 22°	88	2. 019	24. 797	7,767	+ 2. 462	
22 » . . .	8,290	1,004	20. 31	18. 17	89	16. 177	3 067	..	155	2. 019	22. 329	8,387	+ 0. 595	
23 » . .	9,050	1,004	17. 738	16. 67	90	20. 479	2. 715	..	175	2. 019	19. 757	9,147	+ 8. 203	
24 » . . .	7,600	1,004	18. 62	16. 395	88	21. 39	2. 66	— 0. 22°	130	2. 019	20. 639	7,697	— 9. 121	
25 » . . .	8,940	1,005	20. 15	18. 20	90	22. 917	3. 39	..	118	2. 019	22. 169	9,037	+ 0. 606	
26 » . . .	8,990	1,004.5	19. 382	16. 991	87	18. 95	3. 416	..	160	2. 019	21. 401	9,067	— 0. 75	
27 » . . .	10,120	1,004	15. 159	12 75	84	..	2. 732	..	145	2. 019	17. 178	10,217	— 5. 569	
28 » . . .	10,000	1,004	13. 30	11. 58	87	17. 77	2. 40	— 0. 27°	100	2. 019	15. 319	10,097	— 0. 761	
29 » . . .	7,350	1,005	11. 01	10. 074	91	21. 89	1. 69	..	87	2. 019	13. 029	7,447	— 4. 199	
Totale . . .	**84,535**	..	**180. 006**	**160. 89**	..	**158. 14**	**28. 86**	..	**1,278**	**20. 019**	**200. 196**	**85,508**	**— 6. 80**	
Media . . .	8,453	1,004.4	18	16. 089	88	17. 57	2. 88	— 22. 7°	127. 8	2. 019	20 019	8,550.8		

Da uno sguardo dato a questa tabella risulta che propriamente l'esperienza potrebbe essere divisa in due periodi, quello compreso fra il 20 e il 27, e quello che va dal 27 al 30. L'un periodo si differenzia dall'altro per le entrate e per le uscite. Mentre nel 1° periodo ho somministrato, come ho detto già poco fa, una dieta ricca di azoto (in media 22 gm. per giorno; in un giorno solo venne introdotta una quantità molto inferiore, 11 gm., per indisposizione dell'infermo), nel 2° periodo l'azoto introdotto fu in media soltanto di 11 gm., senza che il valore calorico degli alimenti fosse in media abbassato, anzi fu leggermente aumentato. Infatti la media delle calorie introdotte nel 1° periodo fu di 2433, nel 2° periodo di 2604. Il deficit di valore di combustibile apportato dalla diminuita introduzione di albumina, venne sostituito con corrispondente aumento dei carboidrati.

Tuttavia mi parve più dimostrativo e più conforme al mio intendimento riunire i due periodi in un'unica tavola e considerarne i dati complessivamente, anzichè disgiunti.

La quantità media di albumina introdotta giornalmente, come risulta dalle cifre riportate nella tabella I, eccede non solo la quantità corrispondente ai bisogni del soggetto in esame, ma oltrepassa ancora la cifra media stabilita per un organismo adulto e sano. Lo stesso va detto delle calorie, avuto riguardo al peso del corpo. Ometto per ora di parlare dell'acqua, perchè di questa e di alcuni punti che le si riferiscono sarà detto più a lungo in seguito.

Vediamo ora piuttosto, quali siano i risultati che si possono ricavare per quanto riguarda il bilancio dell'azoto.

Azoto totale. — Consideriamo dapprima l'azoto totale eliminato complessivamente colle orine e colle feci. I suoi valori si dimostrano molto oscillanti, e, se le oscillazioni sono in massima corrispondenti a quelle dell'azoto introdotto, tuttavia la corrispondenza non è costante, anzi troviamo notevoli variazioni.

Nel terzo giorno dell'esperimento viene quasi raggiunto il bilancio, ma nel giorno seguente ad un aumento nell'introduzione segue una diminuzione nella eliminazione, ossia una notevole ritenzione (gm. 8.2).

L'azoto ritenuto viene di botto emesso nel quinto giorno, nel quale l'introduzione, per le ragioni poc'anzi indicate, fu poverissima appetto a quella dei giorni precedenti e dei due giorni seguenti, di guisa che la ritenzione dei primi giorni e le perdite dal quinto giorno riescono a un dipresso a pareggiarsi. Nei due giorni che seguono si verifica ritenzione e perdita, rispettivamente, di piccole quantità. Nei tre ultimi, in cui l'introduzione fu notevolmente ridotta, si ha una perdita discreta, la quale evidentemente devesi ascrivere alla subita e forte riduzione, in confronto della ricca introduzione precedente.

Fatte le somme, troviamo che l'azoto eliminato complessivamente colle orine e colle feci fu di gm. 200.19, rispetto a gm. 193.202 di azoto introdotto, vale a dire l'infermo ha perduto durante i dieci giorni di esperimento gm. 6.80. Ma prendiamo per un momento in considerazione l'azoto eliminato coll'orina separatamente da quello delle feci. L'azoto orinario costituisce, come è noto, la somma di tutte le sostanze azotate, le quali provengono dalla elaborazione dell'albumina introdotta o dalla distruzione di quella preformata nell'organismo e rappresenta

per la massima parte lo stadio più progredito di tale elaborazione (urea), in piccola parte stadi meno perfetti (sostanze estrattive, corpi allossurici, ecc.). Quindi l'azoto totale orinario soltanto ci può dare la misura della scomposizione dell'albumina, ci può offrire l'indice dell'albumina ricambiata. Orbene, l'azoto orinario si comporta in modo assai diverso nella serie, in cui l'alimentazione fu molto ricca di azoto, e in quella, in cui ne era molto più povera. Comparando nelle due serie, l'azoto introdotto e l'azoto orinario, troviamo questi valori:

Prima serie N introdotto gm. 158
Id. N eliminato gm. 140

Seconda serie N introdotto gm. 34
Id. N eliminato gm. 40,

da cui si desume che vi fu una ritenzione di 18 gm. nella prima serie ed una perdita di 6 gm. nella seconda serie.

La perdita viene facilmente spiegata mercè una legge ben nota, che emana da una lunga serie di esperimenti sul ricambio di soggetti sani. Quando ad un soggetto in esame si somministra per un certo tempo una dieta ricca di albumina e poi bruscamente, senza interruzione, si riduce nella dieta l' albumina e si accresce la quantità dei carboidrati, in guisa che il valore dei carboidrati aggiunti supera quello dell'albumina sottratta, si ha ordinariamente nei primi giorni dell'esperimento una perdita di albumina, malgrado l'ipernutrizione, perchè l'organismo non è capace di ridurre, se non in capo a un certo numero di giorni, la scomposizione dell'albumina e conseguentemente l' eliminazione dell' azoto dalla quantità primitiva a quella corrispondente alla minore quantità introdotta.

Ho voluto segnalare questo fatto, perchè esso ci dà la ragione dei pochi grammi d'azoto perduti dall' infermo durante l'esperimento. E rendendoci conto del perchè abbiamo questo leggiero *deficit* nel bilancio, ci dimostra che la perdita non è dovuta a condizioni abnormi nei processi della nutrizione. Il qual risultato non è privo d' importanza, dappoichè sull' azoturia del diabete insipido regna tuttora un certo disaccordo. Gli studiosi, che si sono occupati di quest'argomento, sono giunti a conclusioni spesso fra loro opposte, talora singolari; e chi asserì esservi nel diabete insipido eccessiva azoturia, anzi essere l'iperazoturia propria di quest'affezione, chi riferì di avere constatato un abbassamento notevole nella quantità dell'azoto, senza alcun disturbo generale, senza perdita del peso del corpo. In queste condizioni Gerhardt (1), per esempio, trovò in una donna del peso di kg. 55 che l'azoto per lo spazio di 14 giorni oscillò fra gm. 5. 4 e 6. 4 per giorno con una quantità corrispondente negli introiti. Quest'evenienza è degna veramente d'essere rimarcata, ma non, secondo me, per l'abbassamento delle cifre dell' azoto, come fatto inerente al diabete insipido, quanto piuttosto come un esempio che la quantità d'azoto necessaria all'organismo può essere oscillante e talora molto inferiore a quella generalmente stabilita. Ciò trova riscontro in quanto venne già affermato da Hirschfeld (2), Klemperer (3), Siven (4), il quale ultimo dimostrò che, almeno per un certo tempo, si può mantenere il bilancio dell'azoto introducendo non più di gm. 0. 07-0. 04 per chi-

logrammo di peso, senza che l'azoto dell' organismo corra alcun pericolo ed avvenga diminuzione nel peso del corpo.

Comunque sia, *è possibile che esistano dei casi con iperazoturia, ed altri con ipoazoturia; certo è però che nel nostro caso non si verificò nè l' una, nè l' altra, e molto probabilmente le differenze così grandi nei risultati ottenuti dipendono, come tante altre attribuite al diabete insipido, dalla natura differente dei casi presi in esame e dalla dieta usata.*

Rispetto all'azoto eliminato colle feci, nessuna particolare osservazione. Esso dà una percentuale di gm. 1. 57, che può considerarsi normale in rapporto alla dieta usata.

Azoto ureico e rapporto ureo-azotico. — Era importante ricercare come si comportava tale rapporto, cui si annette oggidì molta importanza nello studio dei processi ossidativi dell' organismo, e che nelle analisi sul ricambio del diabete insipido viene di solito trascurato. Esso è, com'è noto, espressione del rapporto che intercede fra i vari prodotti di trasformazione delle materie proteiche, e ci informa quindi del grado di maggiore o minore elaborazione, a cui perviene la complessa molecola albuminoide nelle vicende della sua scomposizione biochimica, fino al grado che presenta quando la raccogliamo dall' emuntorio renale.

La media del rapporto azoto-ureico è nel nostro caso dell' 88 %. Rapporto elevato, che dimostra come i materiali azotati subissero una elaborazione completa, trasformandosi quasi totalmente nel grado più elevato di essa, che è l'urea.

Cloruri. — Subiscono un'ascesa graduale e progressiva nei primi sette giorni, diminuiscono leggermente negli ultimi due. La media del cloruro di sodio eliminato coll'orina è di gm. 18.625 corrispondente press'a poco alla cifra media normale.

Del resto è noto che i cloruri eliminati coll'orina sono i soli materiali che nel movimento chimico-nutritivo dell'organismo non subiscono modificazioni e perciò sono in diretta dipendenza della quantità introdotta. Nel nostro caso, benchè la quantità di cloruro di sodio preso cogli alimenti non sia stata calcolata esattamente, tuttavia non si poteva ritenere apprezzabilmente diversa della dose abituale. Questo accenno, perchè in qualche caso di diabete insipido pare che le cose siano passate diversamente, e vengono, a proposito del cloruro di sodio, riferite dagli autori particolarità degne di nota. Oppenheim (5) riferisce alcuni casi, in cui l'eliminazione di questo sale raggiunse cifre elevate. Un malato da lui studiato introduceva in media 25-30 gm. di cloruro di sodio al giorno e ne eliminava 26 gm. Limitando il sale, l'infermo ne avvertiva vivissimo bisogno, e benchè da principio la limitazione di quello ingerito fosse seguita da una diminuzione nell'eliminazione, in seguito il sale aumentava di nuovo di per sè, di modo che l'autore si credette autorizzato ad esprimere il dubbio che l'eliminazione eccessiva di sale costituisse il fatto primitivo, e il forte bisogno di esso, che assaliva l'infermo, fosse la conseguenza dell'esagerata eliminazione. Potrebbe quindi supporsi, aggiunge Oppenheim, l'esistenza d'un rapporto fra poliuria ed ipercloruria, e mettere quella a spese di questa, in quanto l'accresciuta quantità di orina potrebbe dipendere dall'azione diuretica del cloruro di sodio; ma il fatto

che, limitando nello stesso ammalato la quantità del sale, non diminuì per nulla quella dell'orina, viene anche dall'autore riconosciuto poco favorevole al quesito posto. Rimane sempre molto oscuro e singolare l'aumento spontaneo del cloruro di sodio dopo la riduzione di quello introdotto.

Il caso di Oppenheim, cioè di una forte eliminazione di cloruro sodico nel diabete insipido, non pare del tutto isolato, perchè anche Vogel (6) riferisce che in questa malattia si può verificare per un tempo ora transitorio, ora anche duraturo, un aumento delle sostanze solide insieme con aumento dell'orina e *specialmente* del cloruro sodico. Aggiunge anzi che in un caso lo vide salire a 29 gm. in un giorno.

In un caso di Tallqvist (8) la quantità eliminata si mostrò altissima in una serie di giorni, in cui venne somministrata una dieta mista, composta di latte, carne, formaggio, pane, burro, zucchero, birra. Il cloruro di sodio raggiunse gm. 37, 40, 51 al giorno!

In un'altra serie con dieta a base di idrati di carbonio si contenne in limiti molto più angusti (12-19 gm. nelle 24 ore). La quantità dell'orina nella prima serie andò da 3720 a 8500 cmc. e si mostrò corrispondente all'aumento del sale; nella seconda serie era molto più bassa, nè presentò più un perfetto parallelismo col sale eliminato.

Un ammalato di Strubell (9) nello spazio di 10 giorni eliminò gm. 128.31 di di cloruro sodico; in media gm. 12.8 al giorno, oscillante fra 5.91 e 16.29. La quantità dell'orina evacuata fu di cmc. 178,639, in media cmc. 17,868, oscillante fra 10,960 e 19,864. Il massimo di orina — 19,864 — corrisponde al massimo di sale — 16.29 —; il minimo di orina — 10,960 — al minimo di sale — 5.91 —. Tuttavia corrispondenza fra sale ed orina, tranne che nelle quantità massime e minime, non esiste, perchè negli altri giorni le oscillazioni dell'una non seguono affatto le oscillazioni dell'altro.

Un altro ammalato di Strubell eliminò in cinque giorni gm. 30. 98 di cloruro sodico, in media gm. 6. 16 al giorno, oscillante fra 5. 28 e 7. 06. La quantità dell'orina fu di cmc. 19,953; in media cmc. 3990; oscillante fra 3375 e 4668. Il massimo dell'orina corrisponde a gm. 6. 86 di cloruro di sodio; il minimo a gm. 6. 05. Il massimo di sale — gm. 7. 06 — a 3925 di orina. Dunque non esiste alcuna correlazione fra la quantità dell'orina e quella del sale.

Anche nel nostro caso la curva di eliminazione del cloruro di sodio e dell'orina sono indipendenti; basta per convincersi di questo fatto dare uno sguardo al diagramma a pag 112, dove si vede che la curva segue quella dell'acqua eliminata e quindi dell'orina per qualche giorno; indi rimane stazionaria per un certo tratto, mentre l'acqua subisce una forte diminuzione, cui segue immediatamente un notevole aumento; poi il sale aumenta bruscamente, toccando un massimo elevato, senza che vi corrisponda alcuna elevazione nella quantità dell'orina.

In conclusione il fatto osservato da Oppenheim e l'ipotesi che l'eliminazione del cloruro di sodio possa avere nel diabete insipido una diretta influenza sulla poliuria trova qualche riscontro in alcuni casi, ma una regolare corrispondenza fra i due fatti non esiste, e in qualche caso l'uno appare affatto indipendente dall'altro.

I fosfati. — La curva di eliminazione dell'acido fosforico segue passo passo, salvo lievi differenze, quella dell'azoto. La media di escrezione giornaliera per l'orina è di gm. 2. 89 computando tutto il periodo d'esame; di gm. 3. 15 nel periodo di alimentazione ricca di albuminoidi; di gm. 2. 27 nel periodo con dieta prevalentemente carboidrata. Questi valori stanno entro i limiti, che vengono assegnati dagli autori come cifre medie normali (2-3 grammi nelle 24 ore). Onde possiamo affermare che l'acido fosforico, sia riguardo alla quantità, sia riguardo al rapporto colle altre sostanze solide dell'orina non presenta alcuna deviazione dalla norma. Questo risultato non concorda con quello di altri osservatori, tanto nel diabete insipido dell'uomo, quanto in quello provocato sperimentalmente. Il De Dominicis (10) infatti riferisce aver potuto verificare nell'orina di quattro infermi da lui studiati un aumento dei fosfati, specialmente quelli a base di calce, e di aver potuto provocare una fosfaturia rilevante in un numero considerevole di cani, nei quali in seguito all'estirpazione del pancreas sopravvennero i sintomi della poliuria insipida. Essendo pochi i casi, in cui l'eliminazione dei fosfati venne presa in considerazione nello studio del ricambio, non è lecito porre con sicurezza alcuna affermazione nè in pro' nè in contro della fosfaturia.

In ogni modo però risulta da quanto abbiamo detto che se esistono casi, come quelli testè ricordati, in cui venne trovato un aumento, altri ve n'ha che collimano con i risultati ottenuti nel nostro caso. Fra questi citerò il caso di Ascoli (11), dove la quantità dell'acido fosforico non è certamente aumentata (gm. 0. 24 ‰ = circa a gm. 1. 63 nelle 24 ore).

Quantità dell'orina e suo rapporto colle sostanze solide e coll'acqua introdotta. — Nei pochi giorni che precedettero l'esperienza sul ricambio, la quantità media giornaliera dell'orina osservata in clinica oscillava fra 5-6 litri. L'alimentazione era quella comune dell'ospedale, che a un dipresso può essere calcolata così: pane gm. 300; carne gm. 200; latte gm. 500; una minestra di brodo e pasta; un po' di verdura; vino gm. 250. La media dell'orina evacuata invece nei dieci giorni dell'esperimento fu di 8453 cmc.

Per cui, dal confronto fra la quantità dell'orina emessa prima dell'esperimento e durante questo si rileva che essa fu notevolmente maggiore in quest'ultimo periodo.

In base a questo dato si potrebbe affacciare la domanda se l'aumento dell'orina non fosse per avventura in relazione coll'accresciuta introduzione ed eliminazione di azoto che vi fu nel periodo di osservazione preso nel complesso, rispetto al periodo precedente.

A questo possibile rapporto venne data recentemente importanza dal Tallqvist (8), il quale richiamò l'attenzione sull'influenza che i prodotti azotati destinati all'eliminazione avrebbero sulla quantità dell'orina. Il Tallqvist in una serie di analisi eseguite sul ricambio d'un malato di diabete insipido ha potuto osservare che la curva d'eliminazione dell'orina era parallela a quella dell'azoto, che era più elevata in quella serie, in cui l'alimentazione era più ricca di azoto e che la massima quantità di orina si ebbe, quando si ebbe il massimo di azoto. Nel nostro caso tale corrispondenza non risulta, perchè, come si rileva ad evi-

denza dal confronto fra la curva di eliminazione dell'azoto e quella dell'orina, riprodotte nel diagramma a pag. 112, la quantità dell'orina, appunto negli ultimi giorni, in cui l'azoto si ridusse, si fece maggiore, e in un periodo di circa un mese, che seguì a quello dell'esame, in cui l'infermo fu rimesso all'alimentazione comune sopra indicata, si contenne sempre entro limiti elevati (8 litri). Solo negli ultimi giorni di permanenza in clinica discese a 5-6 litri. È da notare però che in questo ultimo tempo, dietro insistente raccomandazione, il malato pose cura di moderare, sebbene in misura poco soddisfacente, l'introduzione dell'acqua.

Il rapporto che intercede fra la quantità d'acqua introdotta e quella eliminata coll'orina fu oggetto di numerose osservazioni ed accurate ricerche. È infatti questa una questione che s'allaccia con uno dei problemi più involuti sulla patogenesi del diabete insipido, cioè quello del rapporto che lega la polidipsia e la poliuria. Dovendo ritornare su questo argomento prossimamente, accennerò soltanto per ora alle osservazioni di alcuni autori in proposito. Tali osservazioni sono fra loro abbastanza contraddittorie.

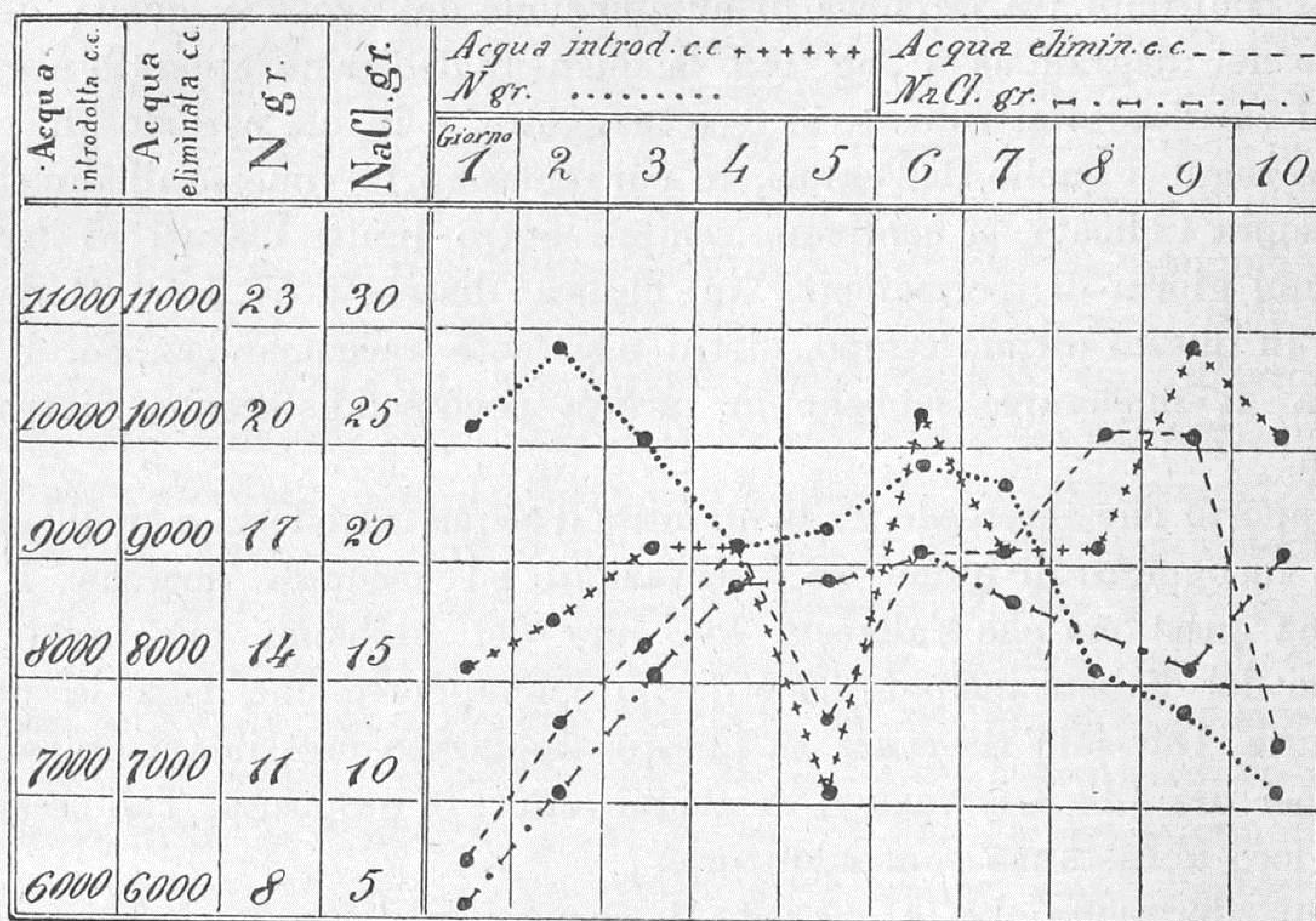
Alcuni riferiscono che la quantità di acqua introdotta è sempre superiore a quella eliminata coll'orina; altri invece che viene superata, e spesso notevolmente da questa. Oppenheim (12) avrebbe trovato che un suo malato per lo spazio di sette giorni introdusse 16 litri d'acqua e ne eliminò 28. Affermazione oltremodo singolare, che fu contestata da Strubell (9) e da Hoffmann (13), sia in base a reperti ottenuti con ricerche proprie, sia in base a ragioni fisiologiche. Altri cercarono di spiegare il fatto ammettendo una *perspiratio insensibilis* negativa; ma anche tale ipotesi è resa assai poco probabile dalle ricerche di Strubell stesso, che conducono a conclusioni contrarie, e da quelle di Bürger (14), dalle quali risulta ch'essa può essere abbassata, ma giammai abolita.

L'eccedenza dell'orina sull'acqua venne anche, fra gli altri, affermata e constatata da Neuschler (15) in seguito a ricerche istituite sull'eliminazione dell'orina in soggetti sani e soggetti affetti da diabete insipido, parallelamente, colla stessa introduzione d'acqua, in un'osservazione proseguita per lo spazio di più ore. Ma sull'importanza e sul significato di questi risultati, ricavati in condizioni speciali e assai diverse, per lo meno, da quelle di Oppenheim, sarà detto in seguito.

Vediamo piuttosto quello che risulta dal nostro caso.

Per maggior chiarezza credo utile riunire la curva di eliminazione dell'orina e quella dell'introduzione dell'acqua nel seguente diagramma, dove è raffigurata anche la curva dell'azoto eliminato e quella del cloruro di sodio. S'intende che l'acqua introdotta è fornita dalla somma dell'acqua propriamente detta e di quella contenuta negli alimenti. Quest'ultima venne calcolata in parte su determinazioni proprie, in parte sui valori forniti dalle tavole di König.

L'acqua eliminata è data dalla somma dell'acqua emessa colle orine (calcolando la quantità dell'orina come altrettanta acqua), e di quella emessa colle feci.



Diagramma

Osservando questo diagramma si desume quanto segue:

Le due curve dell'acqua introdotta e di quella eliminata vanno soggette a notevoli oscillazioni. Queste in massima si corrispondono; tuttavia in alcuni giorni presentano delle notevoli divergenze. Nel sesto giorno, p. es., l'acqua introdotta tocca un punto molto più alto dell'acqua eliminata. Nell'ottavo giorno avviene il fatto inverso.

La curva dell'introduzione è in complesso più elevata. Difatti sommando l'acqua ingerita come tale (cmc. 76,410) coll'acqua degli alimenti (cmc. 15,241) otteniamo: acqua introdotta = cmc. 91,651. Sommando l'acqua orinaria (cmc. 84,535) con quella delle feci (cmc. 973) otteniamo: acqua eliminata = cmc. 85,508. Perciò una differenza in più nella prima di cmc. 6143.

In quanto al rapporto delle altre curve — azoto e cloruro di sodio — con quella dell'acqua emessa, abbiamo qui la riproduzione evidente di quanto è stato esposto sopra a proposito di questi elementi.

Crioscopia. — Il punto di congelamento dell'orina determinato durante l'esperimento corrispose a $\Delta = -0.20^{\circ}$; -0.22°; -0.22°; -0.27°, da cui si deduce che la concentrazione molecolare dell'orina era molto bassa. Paragonando queste cifre con quelle della concentrazione molecolare del sangue sotto riportate, risulta che quella dell'orina è di molto inferiore a quella del sangue.

Da uno sguardo sintetico alla composizione dell'orina nel nostro infermo possiamo concludere ch'essa è un'orina molto abbondante; a peso specifico molto basso; a concentrazione molecolare molto inferiore alla normale; non contiene sostanze abnormi; i principî solidi vi sono contenuti entro i limiti consueti.

Il giorno 1° aprile 1903 viene eseguita la crioscopia del siero ottenuto per coagulazione e successiva centrifugazione da 150 cmc. di sangue attinto con agocannula da una vena del gomito. Risultò $\delta = -0.605°$. Nello stesso siero venne praticato il dosaggio del cloruro di sodio che fu trovato = gm. 0. 609 °/₀.

La quantità dell'orina emessa nelle 24 ore comprese fra il mattino (ore 6) del 1° e quello del 2 fu di cmc. 7240. Il Δ di quest'orina = — 0. 28°; la sua densità = 1005; il cloruro di sodio = gm. 11. 397.

Il 3 aprile viene ripetuta la crioscopia del sangue e dell'orina ottenuti nelle medesime condizioni e si trova:

$\delta = -0.58$.

Na Cl del siero = gm. 0. 63 °/₀.

Quantità dell'orina = cmc. 7000.

$\Delta = -0.26°$; densità = 1003.

Na Cl = gm. 9. 85.

***

Caso II. — S. M., d'anni 21, falegname, d'ignoti. Nessuna malattia precedente, tranne una polmonite a 12 anni. Assicura che fin dalla nascita ebbe sempre abbondantissima poliuria e pollachiuria, ed era tormentato da continua e insaziabile sensazione di sete. Poliuria, pollachiuria e polidipsia non cessarono mai, ma seguitarono fino al presente con intervalli di maggiore o minore acuità. Stando al suo dire, in certi periodi di tempo arrivò a bere perfino 50 litri d'acqua in 24 ore!

La malattia che lo condusse a noi rimonta, secondo quanto racconta il paziente, a cinque mesi addietro e cominciò gradatamente con tosse, scarsa espettorazione, disappetenza, dimagramento. Nell'autunno u. s. ricoverò per questi fatti al locale ospedale dei cronici, dove gli furono riscontrate lesioni tubercolari all'apice del polmone sinistro. Si constatò inoltre che l'orina era straordinariamente aumentata, e l'infermo beveva giornalmente una enorme quantità d'acqua. Da informazioni assunte dal sanitario che lo aveva in cura potei conoscere che beveva in media 30 litri d'acqua nelle 24 ore; nello spazio d'una sola notte arrivò a berne 25 litri. L'orina era in quantità corrispondente, a densità di 1000-1002. Nessuna traccia di albumina e di glucosio. Dopo pochi giorni di degenza nell'ospedale dei cronici esce per sua volontà.

Il 7 marzo 1903 è accolto nella clinica, dove, all'esame fatto, all'entrata, si riscontra: Sviluppo scheletrico regolare. Muscolatura esile, adipe scarsissimo. Peso del corpo kg. 40.

Apparato respiratorio: Tosse frequente con emissione di abbondante espettorato muco-purulento, nummulare. Bacilli di Koch numerosissimi e abbondanti fibre elastiche nello sputo. All'esame fisico si scopre la presenza di una vasta escavazione in corrispondenza del lobo superiore di sinistra e di focolai di broncopolmonite all'apice del polmone destro (suono timpanico colla modificazione del suono di Wintrich nella fossa sottoclavicolare sinistra; respirazione bronchiale in questa stessa regione; rantoli a grosse bolle con timbro metallico; rumore anforico coi colpi di tosse — diminuzione spiccata di risonanza a destra; scarsi rantoli a piccole e medie bolle; ronchi fischianti).

Apparato circolatorio: L'aia cardiaca in limiti fisiologici. L'itto della punta si trova nel V spazio all'interno della papillare, è immobile coi cambiamenti di posizione del corpo. Toni netti, rinforzati, massime alla base.

Apparato digerente: Addome trattabile, indolente, anoressia, diarrea. Fegato e milza, nulla di speciale.

Sistema nervoso: Depressione generale; stato apatico; intelligenza non molto viva. Carattere irritabile ed irascibile. Mostrasi avverso ad aderire a qualunque prescrizione e raccomandazione, sia a scopo curativo, sia a scopo di studio.

Per questa ragione e per le condizioni di speciale gravezza dell'infermo non fu possibile, com'era desiderabile, studiare il ricambio organico. Tuttavia riferisco alcuni dati ottenuti in quattro giorni di esperimento, dove è tenuto conto soltanto dell'azoto orinario, perchè, a cagione delle scariche alvine troppo frequenti, le feci non poterono essere raccolte. La dieta dell'infermo consisteva in latte, 8-10 uova, qualche biscotto, una o due minestre di brodo e riso.

DATA	N introdotto gm.	Quantità dell'orina cmc.	N T orinario gm.	N U gm.	N U/N T %	Na Cl gm.	Acido fosforico	Δ
10 marzo 1903. . .	14.16	11,680	16.024	14.226	88	16.43	1.36	— 0.16°
11 » . . .	14.64	9,200	12.64	10.046	82	5.58	1.98	..
12 » . . .	14 4	10,470	12.313	10.227	83	..	..	..
13 » . . .	16.08	9,985	13.42	10.735	80	..	2.396	..
Totale . . .	**59.28**		**53.997**					

Da queste cifre si può desumere con sufficiente fondamento che anche l'orina di questo ammalato non presenta, in quanto ai suoi componenti solidi, alcuna particolare deviazione della norma, e perciò l'aumento enorme della sua quantità è da attribuirsi esclusivamente ad accresciuta eliminazione d'acqua e quindi ad una fortissima diluzione.

Durante l'ulteriore soggiorno del paziente in clinica le condizioni generali andarono ognora peggiorando; distrofia e tossiemia spiccatissima, febbre serotina elevata, tosse ed espettorazione abbondantissima. L'orina non dimostrò mai oscillazioni quantitative rilevanti; la media fu di 9-12 litri al giorno. A questo riguardo è d'uopo accennare ad un fatto, rilevato e confermato dall'infermo stesso, che cioè la quantità dell'orina notevolmente aumentata nei primordi della malattia polmonare, andò via via scemando, fino ad una cifra pressochè costante, che è quella riscontrata in clinica. Il giorno 13 marzo l'ammalato soccombe. Il reperto necroscopico eseguito 48 ore dopo la morte è, in breve, il seguente:

Polmone destro disseminato di numerosi tubercoli in tutti i lobi, una parte di colore grigiastro, altri giallognoli, alcuni della grandezza d'un grano di miglio, altri di grandezza molto maggiore. All'apice si riscontrano piccole cavernule grosse come un cece. Polmone sinistro pure disseminato di tubercoli. All'apice una caverna grossa come un uovo di tacchino.

Il cuore è libero nel cavo pericardico. Il miocardio è giallognolo, flaccido. Lo spessore delle pareti è un poco diminuito. Nulla ai veli valvolari. Il fegato deborda un dito trasverso al disotto dell'arco costale. Ha bordi arrotondati, di colore giallognolo, di consistenza un po' diminuita. Reni di volume e consistenza normale.

Milza normale per volume, con polpa molle, di colorito vinoso.

Un diligente esame delle meningi, della sostanza cerebrale, del cervelletto, del ponte, del bulbo, del midollo spinale non fa rilevare alcuna particolarità degna di nota. Vengono tolti i gangli del simpatico addominale e cervicale per l'esame istologico.

Diagnosi anatomica. — Tubercolosi polmonare disseminata con ulcerazioni e caverne agli apici. Degenerazione grassa del miocardio, con leggera atrofia di esso. Leggera degenerazione grassa del fegato. Splenite.

Oltre ai gangli del simpatico, anche alcuni pezzi del rene, del fegato, del pancreas sottopongo all'esame microscopico, i cui risultati sono i seguenti:

Reni. (Fissazione in liquido di Müller - colorazione con ematossilina ed eosina). — Nella zona corticale il nucleo degli epiteli dei tubuli contorti è ben colorabile, ma il protoplasma appare alquanto rigonfio, sicchè la parte più interna riempie il lume del canalicolo. Nel glomerulo si nota un'ampia zona chiara fra i due foglietti della capsula del Bowmann. L'epitelio che riveste quest'ultima è staccato in più punti, e qualche volta gli elementi si presentano rigonfiati. In questo spazio si osserva anche qua e là un po' di detrito. Tali fatti molto probabilmente sono dovuti ad alterazioni cadaveriche per il tempo lungo trascorso fra la morte e l'osservazione necroscopica. Il connettivo non presenta nè le note dell'infiltrazione, nè quelle della sclerosi. È da notare soltanto che i vasi sono ovunque molto ricchi, dilatati e ripieni di sangue, e in alcuni punti questo fatto si accentua enormemente.

Fegato. (Müller - ematossilina ed eosina). — All'infuori di un po' di degenerazione grassa visibile specialmente all'intorno della vena centrale del lobulo, nessuna alterazione speciale.

Pancreas. (Müller ed alcool - ematossilina ed eosina). — Nessuna alterazione di qualche importanza è dato riscontrare nel lobulo pancreatico. L'epitelio secernente mostrasi bene sviluppato, nè presenta alcun segno di atrofia. I nuclei sono quasi ovunque ben colorabili. Solo in qualche punto il protoplasma, verso la parte interna, mostra contorno poco netto e appare come disfatto, ma anche questo fatto dipende probabilmente da alterazioni cadaveriche. Il connettivo, tanto intra-, quanto periacinoso, non presenta alcun segno d'infiltrazione.

Gangli del simpatico. (Fissazione parte in Müller, parte in sublimato - colorazione parte con ematossilina ferrica, parte con metodo di Nissl). — Il reperto che segue si riferisce specialmente al ganglio semilunare. Osservando i vari preparati risulta anzitutto, per quanto si riferisce allo stroma del ganglio, che la massima parte di esso è formata di tessuto connettivo più o meno fortemente infiltrato e intersecato qua e là da fasci piccoli e corti di connettivo normale. Abbiamo quindi un'infiltrazione parvicellulare, la quale non è uniforme, ma rispetta completamente, o quasi, certe parti dello stroma. Essa presenta le stesse modalità alla periferia ed al centro del ganglio e trovasi anche nelle capsule, che rivestono gli elementi nervosi, dove è meno marcata. Alcuni degli elementi che costituiscono l'infiltrazione si trovano anche nell'interno delle capsule stesse. Questi sono in piccola parte del tutto simili ai mononucleati grandi del sangue, in massima parte sono dati da globuli più piccoli, con nucleo fortemente colorato e quasi sprovvisto di protoplasma.

L'elemento nervoso, di cui si ha un'immagine chiarissima specialmente nei preparati colorati con ematossilina ferrica, non mostra alterazioni di rilievo, tranne che in qualcuno di essi si scorge un aumento della pigmentazione, la quale in taluni arriva anche a coprire completamente la cellula, in guisa da mascherare completamente, o quasi, il nucleo. Tale pigmento risulta di varia grandezza e forma, ed ora è diffuso a tutto il corpo cellulare, ora, più spesso, ammassato in una parte di esso e più frequentamente alla periferia. Un fatto è ancora da accennare, cioè che qua e là si scorge qualche elemento, che appare come retratto, talchè lo spazio fra la cellula e la capsula che l'avvolge appare un po' aumentato. In questo spazio si osserva anche qualche raro elemento endoteliale, staccato dalla parete capsulare.

Dopo ciò possiamo domandarci: possono le suddette alterazioni considerarsi in rapporto diretto col diabete insipido? A questo proposito dev'essere ricordato che alcuni autori hanno ammesso come substrato anatomico di questa malattia delle alterazioni nei gangli del simpatico, segnatamente del plesso celiaco. Ma io credo poter rispondere negativamente a tale domanda in base a due fatti:

I. Le alterazioni da me riscontrate e descritte sono affatto identiche a quelle che il De Giovanni (25) nel suo aureo trattato riferisce aver trovato nei gangli simpatici di un numero grandissimo di soggetti morti per le più svariate malattie;

II. Avendo io esaminato gangli tolti nelle medesime condizioni da individui morti per tubercolosi del polmone con fatti distruttivi inoltrati, ho potuto riscontrare le stesse alterazioni, salvo qualche differenza di grado, che sono risultate nel caso presente.

*
* *

Caso III. — C. C., d'anni 26, pittore.

Una sorella soffre di epilessia, e probabilmonte anche un fratello. Il padre morì a 56 anni di malattia non precisata; pare che sia stato affetto da alienazione mentale transitoria.

Precedenti morbosi personali: pertosse, varie blenorragie ed ulceri seguiti da adeniti inguinali suppurate. Abuso di vino e di tabacco. Un anno addietro contrasse una tenia, per cui ricorse all'ospedale. Ma già qualche mese prima di questa evenienza aveva cominciato a notare disturbi gastrici e contemporaneamente una sensazione di secchezza in gola, che lo obbligava a bere più del solito. Anche l'orina in capo a qualche tempo principiò ad aumentare e si manifestò una forte voracità per qualunque cibo. Essendo intanto sopraggiunta la tenia, fu attribuito a questa ogni disturbo. Senonchè, avendo eliminata questa con una cura antielmintica e non vedendo ciononostante attenuarsi i fatti suindicati, cioè polidipsia, poliuria, polifagia ed aggiungendosi un progressivo dimagramento, che in poco tempo abbassò il peso del corpo di 8-9 kg., ricoverò ad un altro ospedale, dove fu riscontrato nell'orina il 5 $^{0}/_{00}$ di glucosio. Quivi rimase circa 3 mesi, senza miglioramento alcuno. Alla sua uscita il glucosio era ancora presente, ma soltanto in minime traccie.

Il 6 novembre 1902 viene accolto in clinica, dove ad un esame accurato dell'orina e ripetuto a più riprese non venne fatto di rivelare alcuna traccia di glucosio, nè altre sostanze abnormi.

Anche la prova della glicosuria alimentare dà risultato negativo. Nessun fatto importante all'esame fisico dei vari organi, salvo i toni cardiaci alquanto deboli ed il limite anteriore della milza all'ascellare media. L'esame del sangue dà: gl. rossi 4,800,000 per mmc.; gl. bianchi 8000; emoglobina (emometro di Fleisch) 89 $^{0}/_{0}$. Integre le funzioni di reflettività, di moto e di senso; integre del pari quelle dei sensi specifici. Vivaci le funzioni intellettuali, torpida l'affettiva e la volitiva. Carattere volubile e intollerante di qualsiasi disciplina. Peso del corpo kg. 36. 500.

Il 5 febbraio intraprendo lo studio sul ricambio, ma ogni cura posta per schermirmi dalle frodi riesce vana e perciò non potendo fidarmi della legittimità dei risultati, preferisco tacerli completamente. Mi limito ad esporre alcune analisi dell'orina, delle quali posso accertare l'attendibilità.

Esame dell'orina fatto il:

	8 gennaio 1903	10 febbraio
Quantità cmc.	14,500	12,280
Densità	1002	1002
Reazione	debolmente acida	debolmente acida
NT	23. 49	20. 974
NU	19. 14	18. 58
NU/NT $^{0}/_{0}$	81	88
Na Cl	20. 80	27. 21
H_2SO_4	3. 14	—
PO_4H_3	3. 77	2. 80
Δ	— 0. 12°	— 0. 22°

Tali valori autorizzano a ripetere anche per l'orina di questo ammalato quanto è stato osservato per i due precedenti, che cioè non esiste alcuna anomalia nei principali componenti solidi di essa; l'anomalia sta unicamente nella enorme diluizione in cui questi si trovano. Di alcune considerazioni, a cui essi si prestano, sarà fatta menzione in seguito.

Considerazioni generali sulla patogenesi e sull'uropoiesi del diabete insipido.

Poliuria e polidipsia rappresentano i due fatti più eminenti nella fenomenologia del diabete insipido. L'uno appare naturalmente e costantemente legato all'altro; ma quale dei due costituisce il fatto primitivo?

Su tale quistione s'impernia tutta la patogenesi della malattia.

Gli osservatori, che se ne sono occupati, hanno in ogni tempo sollevato e discusso tale quesito, ma le conclusioni, cui sono pervenuti, riescono alquanto discordi. Perciò è opportuno riassumere i fatti e le argomentazioni addotte a conforto dell'una o dell'altra ipotesi e indagare dal raffronto con quelli ottenuti nei casi nostri quale è il concetto che ha maggiore fondamento di probabilità.

In generale, l'opinione che la storia morbosa del diabete insipido abbia per punto di partenza un aumento del senso della sete godeva maggior favore presso gli antichi autori, che presso i recenti. Di quest'avviso sono Lacombe (16), Romberg (17), Magnan (18) ed altri. Quest'ultimo afferma che esiste una poliuria ed una polidipsia primaria: la prima sarebbe caratterizzata da un aumento delle sostanze solide eliminate coll'orina, la seconda si avrebbe quando tale eliminazione non oltrepassa i limiti normali. Secondo Buttersack (19), i casi di polidipsia primaria si distinguerebbero dagli altri, perchè normale è l'eliminazione di sudore, la quantità dell'orina minore dell'acqua introdotta, la poliuria cessa col cessare dell'ingestione dell'acqua, l'eliminazione dell'orina è parallela a quest'ultima ed oscilla corrispondentemente ad essa nelle ore del giorno.

Dall'altro lato Kuelz (20) considera quale attributo della poliuria i fatti seguenti: colla sottrazione dell'acqua il diabetico elimina più orina del sano; colla stessa introduzione elimina del pari più orina del sano; ma la perspirazione cutanea è diminuita.

Nella letteratura esistono alcuni casi, che possono essere riguardati come molto favorevoli all'ipotesi d'una polidipsia primaria.

Molto noto e citato è, a questo proposito, il caso di Nothnagel (21), il quale, sebbene accettato con riserva da taluni, Strubell, è certo uno dei più inoppugnabili esempi di questo genere. Un uomo prende un calcio di cavallo all'addome, che lo precipita a terra e nella caduta riceve un forte colpo all'occipite. È preso da vomito, non perde la coscienza. Dopo circa mezz'ora è assalito da un insistente bisogno di bere, talchè nello spazio di 3 ore dal trauma ingerisce tre litri di liquido, acqua e birra. Tre ore dopo il trauma e quindi due ore e mezzo circa dalla manifestazione della sete comincia ad orinare abbondantemente; in seguito sopravvengono copiosi sudori. L'uso del ghiaccio non reca alcuna tregua.

Nothnagel a proposito di questo caso fa osservare che la polidipsia primaria è contrassegnata dal fatto che l'eliminazione dell'orina rimane sempre inferiore all'acqua introdotta (il suo malato bevve in 18 giorni 155,400 cmc. d'acqua ed emise 107,900 cmc. d'orina); che la perspirazione cutanea non è diminuita; che limitando le bevande il polidiptico si com-

porta come il sano, cioè la quantità dell'orina s'abbassa rapidamente, anche al di sotto della norma, quindi non ha luogo alcuna sottrazione d'acqua ai tessuti.

Un altro esempio di polidipsia primitiva viene riferito da Geigel (22), ma è, a mio giudizio, molto meno dimostrativo. Esso riguarda un giovane di 20 anni, la cui storia si può riassumere brevemente così: dopo una serie di disturbi mal definiti, caratterizzati da stanchezza, depressione intellettuale, insonnia e seguìti da un breve intervallo di quasi completo benessere, l'ammalato comincia a dover bere più del solito, ed essendo stata richiamata l'attenzione sua su questo fatto dalle persone che lo circondavano, s'avvede altresì che l'orina era aumentata notevolmente. Pochi mesi appresso i disturbi raggiungono un grado molto più alto. L'orina sale a 17-20 litri nelle 24 ore. Polidipsia e polifagia esorbitanti. In seguito a molte cure l'orina diminuisce, ma s'aggira sempre sui 7-16 litri. Dovendo viaggiare in ferrovia, è costretto a fare piccole tappe e viaggiare coi treni merci per dissetarsi alla fonte di ogni stazione che incontra.

In verità da questi soli dati non è possibile, mi pare, trarre argomento per ammettere la polidipsia come fatto primitivo. L'anamnesi così netta del caso di Nothnagel non può qui avere un'importanza altrettanto decisiva, perchè i fatti sono qui cominciati gradatamente e dal racconto che l'autore stesso fa della storia clinica non risulta abbastanza chiaro quali sieno le condizioni che lo condussero al suo asserto. Dal punto di vista clinico, il caso merita di essere riferito più che altro come esempio di polidipsia spinta a un grado estremo.

Senonchè l'A. adduce altri fatti in appoggio al suo concetto. L'uno è il buon esito ottenuto colla limitazione dell'acqua, l'altro il grado di diluzione del sangue superiore al normale, come risultò dalla numerazione degli elementi del sangue stesso.

È da osservare anzitutto che il fatto che, riducendo fortemente la bevanda, l'orina diminuisce, non prova in modo rigoroso, mi sembra, che la sete sia indipendente dalla poliuria, anzi ne sia la causa, perchè anche in casi di manifesta poliuria primitiva si ebbero miglioramenti non dubbi con una cura di sete, intendo dire specialmente la diminuzione dell'orina. D'altra parte come si potrebbe pensare che avvenisse altrimenti? Bisognerebbe ammettere che l'organismo avesse in sè una fonte perenne e recondita, donde potesse attingere acqua, a misura che questa gli viene ridotta o sottratta. La minore concentrazione del sangue è di gran lunga più decisiva per l'ipotesi della polidipsia primaria, anzi è, come sarà detto fra poco, questo un dato che ha una importanza grandissima sul giudizio differenziale. Soltanto, in questo caso è da lamentare che la prova della minore concentrazione del sangue sia basata esclusivamente sulla numerazione dei suoi elementi, e non sopra prove più dirette.

Assai più dimostrativo riesce da questo punto di vista il caso riferito da Ascoli (11). Il malato è un uomo di 55 anni, alcoolista. Ha perduto la madre al manicomio. Vent'anni addietro cominciò a notare un aumento graduale del senso della sete e della quantità dell'orina. In 5 anni questa salì a circa 8 litri al giorno. Da quel tempo i fatti continuarono invariati fino all'epoca dell'osservazione, la quale non mise in rilievo, dalla polidipsia e dalla poliuria in fuori, alcun fatto degno di nota. L'esame dell'orina non dimostra se non una maggiore diluzione: $\Delta = -0.115°$; $-0.34°$. La concentrazione molecolare del sangue è $\delta = -0.51°$; $-0.515°$. Dunque una pletora idremica molto cospicua, comprovata oltre che dalla bassa concentrazione molecolare del sangue, anche dalla mancanza di qualsiasi segno di prosciugamento dei tessuti, in antitesi col bisogno vivissimo, smanioso d'acqua, senza l'esistenza dei segni consueti che caratterizzano il senso della sete. In base a questi fatti, Ascoli è condotto a ritenere il suo caso come esempio di polidipsia primitiva, a cui la poliuria è congiunta subordinatamente.

Oppenheim (12) riferisce di due casi da lui studiati che riguardavano due alcoolisti, coi segni dell'intossicazione cronica da alcool e che dopo la sottrazione del tossico a scopo curativo furono assaliti tutto a un tratto da una fortissima sensazione di sete, per cui erano costretti a trangugiare grandi quantità d'acqua. In seguito comparve un aumento della secrezione dell'orina. Questa era pallida, a peso specifico basso, in quantità press'a poco uguale a quella dell'acqua introdotta.

Sebbene l'A. non entri direttamente in merito alla questione, tuttavia dal modo, onde

è descritta la successione dei fatti morbosi, si è inclinati a ritenere questi come due casi di polidipsia primaria.

Diverso dai precedenti per la sua patogenesi è un altro caso riferito pure da Oppenheim, nel quale l'acqua introdotta eccedeva l'orina eliminata, e ciò sia quando il paziente, che era un antico epilettico, beveva liberamente, sia quando l'acqua veniva ridotta e sottratta per un certo tempo e poi di nuovo conceduta a volontà. Quest'ultimo fatto dimostra, secondo l'A., che in quel tempo l'organismo aveva subìto una perdita d'acqua. L'A. accenna anche all'ipotesi che la poliuria fosse qui conseguenza, come altrove abbiamo detto, della ipercloruria osservata in questo caso. In ogni modo esso rientrerebbe, a differenza dei due precedenti, nella categoria delle poliurie primitive.

Senator (24) si professa proclive ad escludere dal novero del diabete insipido quei casi, in cui la poliuria è dovuta soltanto a introduzione eccessiva di liquido per aumento della sete, casi ch'egli, d'altra parte, ritiene molto rari, appetto a quelli in cui la sete si manifesta come conseguenza dell'aumentata attività renale, segno primitivo essenziale del morbo.

A tale opinione egli è condotto specialmente dalle esperienze di Neuschler (28), le quali dimostrerebbero che quando agli ammalati venga limitato il bere, la diuresi continua, quantunque in minor grado, e da quelle di Strauss (29) sul rapporto fra l'acqua e le sostanze solide del sangue; finalmente ancora dal fatto che i diabetici segregano sempre per i reni più acqua che i sani nelle medesime condizioni.

Strauss, avendo esaminato il sangue dopo una copiosa bevuta d'acqua ed avendo trovato che esso ne era più povero che normalmente (una volta conteneva 22.21, l'altra 22.063 °/₀ di sostanze solide contro una media normale di 20.844 °/₀), concluse che il sangue per l'eccessiva secrezione renale venga prosciugato e sottragga acqua ai tessuti e che per nuova introduzione questi vengano ricondotti a un contenuto d'acqua normale. Pertanto la poliuria sarebbe il fatto dominante nel diabete insipido, e la polidipsia semplice naturale conseguenza di essa.

Kraus (30) ritiene che il disturbo essenziale della malattia consista nella tachiuria.

Da ricerche eseguite parallelamente sopra soggetti sani e diabetici dedusse che il sano elimina più lentamente che il diabetico; questo elimina molto più rapidamente, ma la curva orinaria s'abbassa in esso anche più rapidamente che quella del sano colla stessa quantità d'acqua, e raggiunge un livello, cui quella del sano non tocca mai In ambedue però la quantità complessiva dell'orina è uguale, nè il diabetico elimina mai più di quello che introduce, anzi elimina sempre meno. Dai quali fatti l'A. conclude che il diabetico orina molto e rapidamente finchè il suo organismo è ripieno d'acqua; quando i suoi reni l'hanno emessa fino ad un certo grado, allora la curva orinaria scende bruscamente. In altre parole, il diabetico non eliminerebbe l'acqua dei tessuti, ma solo l'acqua fluttuante dell'economia. Egli è, in conclusione, un tachiurico, che diventa secondariamente un polidiptico.

Decisamente contrario alla possibilità d'una polidipsia primaria si professa lo Strubell. Egli possiede due casi, nei quali studiò il ricambio, il modo di com-

portarsi della curva orinaria e la concentrazione del sangue dopo un'abbondante ingestione d'acqua, preceduta da un periodo di completa astinenza e quindi forte disidratazione dei tessuti. Tutto questo contemporaneamente sopra soggetti sani e diabetici. Con tali esperienze potè constatare che quando in un sano viene introdotta una grande quantità d'acqua, l'organismo, in luogo di adacquare i suoi tessuti, si studia di eliminare l'eccesso d'acqua rapidamente con un aumento del lavoro del rene; il diabetico si distingue, perchè anche senza l'eccesso d'acqua produce molta orina e perciò dà occasione a nuova introduzione di liquido. Il sangue in ambedue i casi venne trovato o più povero o normale per contenuto d'acqua, quando questa era stata presa in grande dose, e fortemente condensato, dopochè venne sottratta. È notevole poi che uno dei due ammalati presentava le note di una sete feroce, tanto che chiuso in cella e privato dell'acqua venne spinto dal tormentoso bisogno di essa a trangugiare un litro e più della propria orina e a spezzare la robusta grata della finestra per fuggire sul tetto in cerca di acqua.

Se la sete, conclude Strubell, fosse il fatto primitivo, il sangue dovrebbe essere, dopo l'abbondante introduzione dell'acqua, più diluito e il suo contenuto d'acqua ritornare alla norma, dopochè la secrezione orinaria si era abbassata. Il fatto contrario rilevato dalle sue ricerche costituisce un segno che in tutt'e due i casi il disturbo primitivo era da ricercarsi nella esagerata eliminazione dell'orina.

Questi brevi cenni insegnano che i dati di cui gli autori si valgono a risolvere il quesito sono desunti in massima parte dalla storia anamnestica degli infermi, o dall'osservazione diretta dei fatti clinici; pochi sono quelli che danno importanza ai reperti ottenuti dagli esami dell'orina e del sangue.

Disgraziatamente l'anamnesi, che parrebbe dover essere un valido aiuto a illuminarci sulla questione, come quella che dovrebbe renderci edotti sulla successione cronologica dei fatti morbosi, poche volte ci soccorre e ci fornisce dati probativi. Stabilire in un diabetico, quale si presenta a noi, se sia la sete o l'aumento dell'orina quello che ha aperto la serie dei suoi disturbi è cosa molto difficile. La causa, quale si sia, è così incatenata all'effetto, che è spesso impossibile disgiungere l'uno dall'altra, e il più delle volte i pazienti interrogati in proposito rispondono che le due molestie capitali ch'essi lamentano, la sete e l'urina eccessiva, sono cominciate e decorse contemporaneamente.

Meglio ci aiuta qualche volta l'osservazione diretta dei fatti clinici. Anzitutto è interessante conoscere se il senso della sete presenta delle note speciali. Infatti esso non si manifesta ugualmente in tutti casi.

In alcuni il bisogno di bere si estrinseca con quei segni, onde suole abitualmente, che sono, com'è noto, secchezza alla bocca, al palato, al faringe, e ciò quando il bisogno di acqua dipende unicamente da perdite che abbiano subito i tessuti, sia per condizioni fisiologiche, come avviene per abbondanti sudori, sia in condizioni patologiche, come avviene per esempio nel colera, nel diabete mellito, dove il senso della sete, per grande che sia, non si discosta, per quanto io so, dalle comuni sue manifestazioni. In altri casi per contro il bisogno dell'acqua

è avvertito dagl'infermi in modo affatto speciale, ch'essi non sanno e tanto meno noi possiamo definire, ma è certamente diverso dall'ordinario; e contrasta collo stato di ben conservata idratazione dei tessuti accessibili all'esame — cute e mucose visibili. Oltre a ciò è da notare come in tali casi la sete e lo stimolo al bere non riesca, o poco, ad essere vinto dall'ingestione anche copiosissima d'acqua o di altre bevande dissetanti, o dall'uso del ghiaccio, che sogliono generalmente attutirlo.

In secondo luogo va presa in considerazione la perspirazione cutanea. Abbiamo veduto che, secondo Buttersack, Nothnagel ed altri, il sudore non è diminuito nei casi di polidipsia primitiva, mentre, d'altro lato, la diminuzione o l'abolizione sarebbe propria di quegli altri casi che hanno per base l'aumento primitivo dell'orina (Kuelz, Senator).

È da osservare però che tutti questi fatti ora menzionati, possono avere una qualche influenza sopra il giudizio differenziale fra poliuria e polidipsia, quando sono l'uno all'altro coordinati e facilmente rilevabili, ma ben si comprende come essi non siano sempre capaci, nella fattispecie, di essere giustamente valutati o interpretati quando non presentano note molto salienti; e come il trovare un grado maggiore o minore di idratazione dei tessuti, un aumento o una diminuzione nella secrezione cutanea, un modo piuttosto che l'altro di estrinsecarsi della sete non possa essere considerato, per sè, incondizionatamente, come espressione univoca dell'uno, anzichè dell'altro momento patogenetico.

Da molti autori, come è stato detto più volte, viene ritenuto quale segno differenziale assoluto fra i casi, che fanno capo alla polidipsia, come causa prima delle manifestazioni morbose, e quelli, in cui il fenomeno dominante è dato dalla poliuria, il fatto che nei primi l'acqua ingerita è sempre maggiore di quella eliminata, mentre nei secondi si ha un'eccedenza di questa su quella. Ma anche questa differenziazione non può avere un'importanza decisiva.

Anzitutto è ancora molto dubbio, se esistano veramente dei casi, nei quali l'orina abbia superato sensibilmente e per un tempo relativamente lungo l'acqua introdotta, ove si comprenda, naturalmente, in questa non solo l'acqua delle bevande, ma anche quelle quantità non trascurabili contenute negli alimenti. Il caso di Oppenheim (5), già sopra ricordato, dove sarebbero stati eliminati in 7 giorni 28 litri d' orina di fronte a 16 litri d'acqua introdotta è troppo isolato, perchè non inviti ad essere accettato con un po' di circospezione. Altre affermazioni, oltre quella di Oppenheim, non mancano circa questa possibilità; ma esperienze molto rigorose e dati veramente irrefutabili non abbiamo a sostenerla.

A meglio risolvere la questione furono da parecchi osservatori istituite delle ricerche nell'intento di vedere come si comportava l'eliminazione dell'orina di fronte all'introduzione d'una determinata quantità di acqua e come si comportava ancora di fronte ad un soggetto sano posto nelle medesime condizioni. I risultati ottenuti non sono concordi.

Infatti un'esperienza di Neuschler (15), accettata da Senator e confermata da Strubell, dimostrerebbe che facendo introdurre una quantità abbondante di liquido in individui sani e diabetici contemporaneamente e misurando l'orina

escreta nelle ore che seguono immediatamente all'introduzione, il diabetico orina più di quello che introduce ed orina più del sano. Senonchè questo risultato non ha trovato conferma presso altri osservatori, specialmente Kraus (26), dalle cui ricerche risulterebbe invece che il diabetico non emette mai più di quanto introduce e mai più del sano.

Secondo Kraus la differenza fra il sano e il diabetico non istarebbe nella quantità dell'orina, ma nel modo come viene emessa (vedi sopra). *Tale discordanza deriva probabilmente da questo, che non in tutti i casi i fatti si presentano ugualmente* e non in tutti i sani, come non in tutti i diabetici, la curva di secrezione dell'orina si comporta nell'identico modo. Anzi in ciò starebbe appunto il disturbo peculiare del diabete insipido, che mentre il sano elimina molto, se introduce molto, il poliurico in primo tempo elimina molto senza introdurre eccessivamente, ma dà luogo a nuova introduzione e così via.

Comunque sia, per quanto si riferisce alla nostra quistione, mi pare si debba ritenere non esservi ragione alcuna di dubitare delle esperienze di Neuschler e di Strubell segnatamente, condotte con tanta diligenza; nè l'accettarne i risultati equivalga a confermare l'asserzione di Oppenheim ed in generale di quelli che ritengono che nel diabete insipido la poliuria primitiva sia contrassegnata dal fatto che l'orina supera sempre l'acqua introdotta. Una cosa è l'ammettere che facendo bere ad un diabetico molt'acqua, egli emetta più di quello che ha introdotto per uno spazio limitato di tempo, anzi di poche ore; e altro è il dire che per una lunga serie di giorni venga escreta una quantità d'acqua assai superiore a quella introdotta.

Possiamo ammettere bensì che limitando l'acqua nel diabetico e nel sano, quello possa produrre una quantità d'orina maggiore di questo; ma tutto ciò fino ad un certo segno presto raggiunto, oltrepassato il quale, il fatto diventa inconcepibile, salvo che non si voglia spiegare nel modo degli antichi autori, i quali ammettevano una liquefazione dei tessuti del corpo, che divenivano così una sorgente endogena di acqua. In qual modo può l'organismo seguitare ad emettere acqua quando l'introduzione è soppressa, o ad emetterne assai più di quanto gli è conceduto, quando l'unica via di rifornirsene è chiusa? Un organismo siffatto, come dice efficacemente Kraus (26), diventerebbe una mummia.

Ciò posto, anche l'affermazione inversa di Buttersack (19), Nothnagel (21) ed altri, che i casi di polidipsia primitiva abbiano per attributo un'eccedenza dell'acqua introdotta sull'acqua emessa, che è quanto avviene in condizioni fisiologiche, perde del suo valore, perchè un tal fatto avrebbe importanza solo in quanto fosse dimostrato avvenire il contrario negli altri casi — nella poliuria — il che, come abbiamo veduto, è ancora molto discutibile.

L'unico dato che può spesso appianare la controversia è quello dedotto dal grado di concentrazione del sangue. Fra gli autori che hanno studiato il diabete insipido, pochi, come abbiamo veduto, si sono occupati di appurare questo dato, e quelli che lo hanno fatto sono giunti a risultati diversi. Sono già state altrove riferite le analisi di Strauss (25) eseguite sopra due casi, le quali dimostrano che in ambedue il sangue aveva una concentrazione maggiore della normale. Allo

stesso risultato giunse Strubell (9) in altri due casi, determinando la percentuale delle sostanze solide ed il peso specifico col metodo picnometrico. Nel primo caso ottenne una percentuale di sostanze solide di gm. 21. 6 in media, ed il peso specifico di 1065. Nel secondo caso ottenne rispettivamente 22. 7 per cento e 1068. In opposizione a questi reperti stanno quelli di Geigel (22) e di Ascoli (11), anch'essi già menzionati. Geigel in base al conteggio degli elementi trovò una diluzione del sangue superiore alla norma. Ascoli trovò $\delta = -0{,}51^{\circ}$ e $-0{,}515^{\circ}$, cifre molto basse rispetto al punto di congelamento normale.

È desiderabile perciò che in ogni caso si ponga mente al grado di concentrazione del sangue, tanto più che oggidì un mezzo di semplice esecuzione, qual'è la determinazione crioscopica, può rendercene conto in modo esatto.

***

Se ora diamo uno sguardo sintetico alle opinioni espresse dai vari osservatori circa la quistione che ci occupa, troviamo che le loro conclusioni fanno capo a tesi opposte. Gli uni, e sono la maggior parte, considerano la poliuria come il fatto primitivo; gli altri appoggiano il concetto di una polidipsia come sintoma indipendente; altri infine riconoscono che, secondo i casi, il diabetico può essere primitivamente poliurico e primitivamente polidiptico. Ma vediamo altresì che gli argomenti portati in pro o in contro dell'una e dell'altra ipotesi seguono un medesimo indirizzo, sono desunti da un unico ordine di idee; le divergenze a cui essi conducono dipendono dalla diversità dei risultati e dei dati di fatto ottenuti nei diversi casi capitati all'osservazione e sottoposti allo studio.

Questo è bene stabilire, perchè io credo, in generale, che quando in una quistione di patologia la disparità delle opinioni deriva solamente dal fatto che nei singoli casi o l'osservazione clinica o i dati ricavati da indagini sperimentali, condotte cogli stessi metodi, approdano a risultati diversi, allora, salvo che noi non vogliamo dubitare dei dati stessi, dobbiamo inclinare a credere che non è possibile alcuna soluzione assoluta della quistione, ma valga meglio dare ai singoli casi quell'interpretazione che loro compete per il differente modo di presentarsi e di esplicarsi.

Ciò è quanto penso doversi applicare alla quistione della poliuria e della polidipsia nel diabete insipido e ritengo essere nel vero coloro, che hanno affacciato la possibilità che la genesi dei sintomi sia diversa, secondo i casi. È còmpito dello studioso il dirimere, valendosi di quelle indagini che furono sopra largamente esposte e discusse, a quale categoria appartenga un dato caso.

(*Continua*).

II.

Istituto di Clinica Medica nella R. Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

Intorno alla frequenza del polso in posizione orizzontale e verticale nei malati di cuore

del dott. GIOVANNI GALLI, assistente.

Prendendo due anni fa dei cardiogrammi in un malato di cuore e dovendo mettere l'infermo in diverse posizioni, mi accorsi di un fatto che mi colpì subito l'attenzione e cioè che la frequenza dei battiti cardiaci era minore stando l'infermo in posizione verticale, che sdraiato nel letto. Il fatto era assai contrario a quanto io allora conoscevo intorno alla frequenza del polso nelle diverse posizioni del corpo ed a quanto è su tale argomento abitualmente detto nei libri di semeiotica più conosciuti. Credetti lì per lì di aver scoperto un sintoma nuovo, ma poi facendo indagini nella letteratura trovai gli scritti di alcuni autori, i quali si erano occupati di tale argomento od avevano ad esso accennato.

Non mi trovavo quindi più in un campo vergine; leggendo però con attenzione i pochi autori, notai come essi o non avevano preso di mira nello studio della frequenza del polso in modo speciale i malati di cuore, oppure avevano espresso opinioni non completamente conformi alla realtà dei fatti.

Il campo era adunque stato incompletamente o malamente coltivato e perciò continuai nelle mie ricerche.

Queste si possono dividere in tre gruppi:

1° ho ricercato come si comporta la frequenza del polso nelle due posizioni sdraiata e verticale in individui sani, convalescenti di malattie acute o malati di morbi che non hanno a che vedere con malattie di cuore;

2° come si comporta nelle due posizioni orizzontale e verticale la frequenza del polso in individui con lesioni valvolari o miocarditiche;

3° perchè in certi malati di cuore non si verifica un aumento della frequenza del polso, nel passare dalla posizione orizzontale alla verticale.

Il procedimento seguito fu il seguente. L'individuo giaceva supino da un po' di tempo in letto: sulla guida di un orologio con sfera dei secondi di tutta lunghezza e quindi più sensibile, contavo i polsi per segmenti di tempo di 15-30 secondi al fine di constatare anche il ritmo del polso e prolungando la conta non mai meno di un minuto. Poi invitato l'individuo a mettersi in piedi, rifacevo la conta allo stesso modo. Di ogni persona almeno tre volte, in ore e giornate diverse, facevo il novero dei polsi ed avevo l'avvertenza di evitare cause emozionanti speciali e di lasciare in posizione supina l'individuo un po' di tempo prima di contare i polsi. In taluni soggetti emozionabili la prima conta veniva trascurata.

I.

In individui sani si fece il novero dei polsi nelle diverse posizioni da autori del secolo scorso e modernissimi; fra i primi cito l'inglese Guy (1) che fu uno dei primi ad occuparsi dell'argomento. È curioso come gli antichi medici, così fini e meticolosi osservatori, non abbiano mai portato la loro attenzione su tale studio; il primo che se ne occupò con una certa profondità e metodo fu Graves (2) nel 1830. Fra i nostri cito Mantegazza (3) e dei moderni i russi Schapiro (4) e Langowoy (5). Pochi altri ancora e poi sarebbe completa la rassegna degli autori che trattarono il tema.

Io ho esaminato un discreto numero di individui sani e di ogni età e sono arrivato alla stessa conclusione dei sullodati autori, che cioè *un uomo sano ha una frequenza di polsi maggiore in posizione verticale che sdraiata, in qualunque momento della giornata si faccia il novero.* La media da me ottenuta è la seguente in un uomo adulto sano:

Mattina:

Posizione orizzontale 60
» verticale 74.

---

(1) *On the effect produced upon the pulse by change of posture,* 1838 Guy's Hospital-Reports, nn. VI e VII.

(2) Leçons de clinique médicale, Paris 1862, traduit par Jaccoud.

(3) *Fisiologia e patologia del polso nelle diverse posizioni del corpo.* Gazz. med. ital. lomb. Milano, 1868, pagg. 337-362.

(4) Wratsch, 1881, nn. 10-13, 30.

(5) Deutsch. Arch. f. klin. Medic. B. 68, p. 270, 1902.

Mezzogiorno:

Posizione orizzontale 65
» verticale 80.

Sera:

Posizione orizzontale 68
» verticale 85.

Io mi sono imbattuto in qualche apparente eccezione a tale norma; eccone un esempio:

Z. G., infermiere, d'anni 30, sano.

	Posizione	
	orizzontale	verticale
a)	92	87
b)	92	92
c)	77	94
d)	75	90

Le osservazioni *a*, *b* si fecero *subito* dopo che l'individuo si era messo in posizione orizzontale. Era accorso prontamente e stava come in apprensione nel momento delle due conte.

Nelle osservazioni *c*, *d* e successive con risultato eguale si eliminarono i due momenti disturbanti, facendo stare più minuti l'individuo in posizione orizzontale prima della conta e tranquillizzandolo sul motivo della ricerca. Più sopra si è perciò consigliato di trascurare la prima conta, specie negli individui eccitabili.

Nelle persone convalescenti e malate di morbi non cardiaci io mi sono trovato solo in parte in consonanza con altri autori. Langowoy, per esempio, dà una grande importanza allo stato anatomico delle arterie; sono queste arteriosclerotiche ed allora facilmente scompare, secondo lui, la regola fisiologica; Huchard (1) in un punto di una sua comunicazione pare abbia pure la stessa opinione, come risulta da queste sue parole: Esiste una arteriosclerosi silenziosa, non percepita dal malato, che si accompagna a segni di ipertensione arteriale e cioè cifra elevata della tensione allo sfig-

(1) Comptes rendus Congr. méd., Paris, 1900, pag. 588.

momanometro, stabilità del polso, con un numero uguale di pulsazioni nella posizione eretta ed orizzontale.

Io ho visto invece molti casi di aneurismatici, di arteriosclerotici con cuore integro, in cui la differenza del polso nelle due posizioni era normalmente conservata. Eccone alcuni esempi:

D. R., anni 46, pittore: aneurisma porzione ascendente aorta. Nessun vizio orico; nessun fenomeno di scompenso.

Posizione	
orizzontale	verticale
80	96
76	94
78	95

S. F., anni 46, facchino, aneurisma porzione toracica dell'aorta. Afonia: valvole intatte; 2° tono aortico squillante; nessun fenomeno di scompenso.

Posizione	
orizzontale	verticale
86	100
90	106
96	128
100	118
84	100

M. G., anni 33, muratore, sifilitico anemico. Aneurisma fra le gambe del diaframma con stenosi esofagea, cuore normale (autopsia!).

Posizione	
orizzontale	verticale
72	100
77	110
78	120
81	119
78	124

E. V., anni 57, arteriosclerosi-paraparesi da trauma alla spina.

Posizione	
orizzontale	verticale
72	98
78	96
75	95

Quando invece in individui con arteriosclerosi ed aneurismi insorgono complicazioni miocarditiche e fatti di scompenso, allora il rapporto fisiologico del polso nelle due posizioni si altera, scomparendo la normale labilità. Questo potrebbe essere un criterio per giudicare se in un malato di aneurisma in stato di compenso, vi è integrità delle valvole aortiche: il che talvolta non è facile a giudicarsi col reperto acustico.

Essendo conservata la differenza dei polsi nelle due posizioni, allora con forte probabilità si può presumere che le valvole aortiche sono intatte. Quando insorge lo scompenso invece la labilità del polso scompare, per ritornare rifacendosi la compensazione come sarà detto più avanti e come risulta, per esempio, da questo caso:

C. F., impiegato, di anni 52, aneurisma aorta ascendente estrinsecato; valvole aortiche sane.

Posizione		
orizzontale	verticale	
82	86	scompensato
84	84	
80	98	discreto benessere
80	92	

Per quanto riguarda gli individui convalescenti od affetti da malattie che non hanno a che fare colle cardiache, io ho trovato che in questi la norma fisiologica è conservata, non solo, ma in taluni è esagerata: per esempio nei convalescenti di tifo (la differenza del polso nelle due posizioni in una malata salì a 50!) e negli anemici, nei quali è facile trovare differenze di 25-30-40 polsi in più nella posizione verticale.

In base a tale gruppo di ricerche mi riusciva di isolare dalle cardiache tutte le altre malattie, comprese quelle dei vasi, nelle quali io non ho mai incontrato il fenomeno del polso, che fu il punto di partenza di tale lavoro.

II.

Per quanto riguarda questo secondo gruppo di ricerche, stabilite in malati di cuore con lesioni valvolari o miocarditiche, il risultato fu vario; in una parte di essi si trovò di poco variata la norma fisiologica, in altri la frequenza del polso nelle due posizioni era eguale, in altri poi era minore la frequenza del polso stando l'infermo in posizione verticale, che sdraiato. Nello stesso malato, infine, ho trovato in un certo periodo di tempo uguale frequenza di polsi nelle due posizioni o diminuzione di frequenza nella posizione verticale, in altri periodi di tempo pressochè conservato il rapporto fisiologico. Ecco alcuni esempi:

1. N. A., contadino, anni 17, insufficienza mitralica sorta in seguito a reumatismo avuto quattro mesi fa. Non ha edemi, non tosse, non rantoli polmonari. Nessun disturbo subbiettivo notevole.

Posizione	
orizzontale	verticale
130	150
120	134
120	140
114	130

2. S. E., barbiere, anni 38, insufficienza aortica, cuore ipertrofico, stasi viscerali, conati di vomito, tosse e catarro; senso di malessere.

Posizione	
orizzontale	verticale
84	86
102	108
96	102
88	96

3. I. G., anni 53, farmacista, lues pregressa, arteriosclerosi, insufficienza aortica, miocardite, stasi viscerale, scompenso e malessere.

Posizione	
orizzontale	verticale
100	100
89	91
96	94
108	106
111	110
100	100

4. C. M., scolara, anni 14, insufficienza valvole aortiche in seguito a reumatismo di vecchia data. Stasi polmonare, discreto scompenso, dispnea, malessere.

Posizione	
orizzontale	verticale
83	86
92	94
89	93
91	90
96	98
95	97
88	91

5. T. G. B., anni 39, calzolaio, miocardite, edemi, ascite, stasi polmonare con idrotorace destro.

Posizione	
orizzontale	verticale
96	96
98	96
100	100

Spariti i versamenti e ristabilito il tono cardiaco si ebbe:

Posizione	
orizzontale	verticale
82	94
76	88
89	101

6. D. F., contadina, d'anni 12. Inversio viscerum, destrocardia, cianosi diffusa, dita a bacchetta di tamburo, dispnea. Scompenso discreto. Probabile apertura del setto.

Posizione	
orizzontale	verticale
89	88
79	85
92	93
90	96
76	80
94	98

7. C. G., ex-infermiere, anni 32, stenosi mitralica pura.

Posizione	
orizzontale	verticale
86	94
70	72
81	82
85	88

8. M. B., muratore, anni 25. Reumatismo pregresso. Doppia insufficienza aortica e mitralica. Edema. Stasi viscerale.

Posizione	
orizzontale	verticale
76	76
79	81
64	66
70	70

9. M. F., fornaciaro, anni 45. Tumore del mediastino con stasi venosa rilevante del collo, capo e parte superiore torace. Relativo benessere: poca dispnea. Cuore sano.

Posizione	
orizzontale	verticale
90	90
93	96
108	106
110	110

10. P. A., anni 49, fattore. Reumatismo, miocardite: arteriosclerosi, stasi viscerale, tosse e catarro; edemi. Scompenso e malessere notevoli.

Posizione	
orizzontale	verticale
123	123
96	95
102	104
112	116

Già da questi casi scelti fra i numerosi osservati risulta come *venendo a mancare il compenso e formandosi le stasi viscerali, il numero dei polsi in posizione verticale tende ad avvicinarsi a quello dei polsi in posizione orizzontale ed aggravandosi lo scompenso la labilità del polso scompare nelle due posizioni e ne sorge una opposta alla normale.* Se il compenso si ripristina, si riassorbono gli edemi e i transudati, allora la differente frequenza dei polsi risorge, come lo dimostra per esempio il caso 5.

Quando il vizio è recente od in formazione e le forze miocardiche buone, allora il fenomeno del polso non si manifesta. Un esempio è dato dal caso 1 e dai due seguenti:

11. C. E., d'anni 12. Reumatismo articolare acuto da un mese con endocardite mitralica: soffio sistolico, sdoppiamento del 2° polmonare. Forze cardiache buone. Febbre e dolori.

Posizione	
orizzontale	verticale
98	108
96	122
92	130
122	150
116	136
120	124
108	124
110	130
108	128

12. N. A., anni 25. Reumatismo acuto con insufficienza mitralica.

Posizione	
orizzontale	verticale
112	130
114	132
114	125

I vizi della mitrale ed i vizi aortici si comportano un poco diversamente di fronte alla frequenza del polso nelle due posizioni. Prendendo per un lungo tempo il numero dei polsi si vede come in un malato di insufficienza mitralica il rapporto varia molto di più che in un malato di insufficienza aortica: nel primo in taluni giorni si ha una differenza normale fra i polsi nelle due posizioni, in altri giorni tale differenza si abbassa o sparisce completamente. Tale mutabilità si verifica anche nelle diverse ore di una stessa giornata. Negli aortici invece vi è maggior costanza di rapporto. Io attribuisco tale manifestazione alla potenzialità diversa dei due ventricoli, ai quali incombe il lavoro di compenso: nei vizi mitralici il massimo lavoro spetta al ventricolo destro, che facilmente si spossa, ma anche rapidamente si rifà. Il ventricolo sinistro invece ha forze di riserva più poderose, che d'abitudine mette in gioco completa-

mente prima di scompensarsi, ma una volta rotto il compenso, con fatica torna a riaversi e perciò anche le manifestazioni del polso sono più costanti.

Si confronti per esempio il persistente rapporto del caso 13, insufficienza aortica, colla mutabilità del caso 14, insufficienza mitralica.

13. I. G., anni 53, farmacista. Asteriosclerosi ed insufficienza aortica. Edemi e stasi viscerali non molto rilevanti, ma tenaci. Discreta dispnea.

Posizione		Data	Posizione		Data
orizzontale	verticale		orizzontale	verticale	
94	102	28 dicembre 1902	101	100	13 gennaio 1903 ore 16
97	102	29 » »	109	115	14 » » » 10
96	100	30 » »	117	120	14 » » » 17
88	89	3 gennaio 1903	98	102	15 » »
84	88	4 » »	99	105	16 » » ore 10
96	97	5 » »	95	100	16 » » » 16
97	99	6 » »	88	94	18 » »
92	98	8 » »	100	100	19 » » ore 10
91	98	9 » »	89	91	19 » » » 15
95	90	10 » »	96	94	5 febbraio »
93	93	11 » »	108	106	11 » »
91	96	12 » »	111	110	13 » »
107	110	13 » » ore 11	100	100	18 » »

14. E. C., sarta, d'anni 16. Reumatismo pregresso, corea, insufficienza mitralica.

Posizione		Data	Posizione		Data
orizzontale	verticale		orizzontale	verticale	
77	74	14 dicembre 1903	88	94	20 dicembre 1903
68	74	15 » »	74	90	21 » » ore 10
88	88	18 » »	84	82	21 » » » 18
68	76	19 » »	88	84	23 » »

Non è rarissimo incontrarsi in casi di vizi cardiaci, che fanno eccezione alla legge dello scompenso più su esposta e cioè io ho visto dei malati

con vizi di cuore, in cui a compensazione rotta permaneva la labilità del polso.

14. M. T., vetturino, anni 34. Arteriosclerosi con insufficienza aortica: dispnea e stasi polmonare.

Posizione	
orizzontale	verticale
98	102
104	106
98	108
101	106
100	108
104	114
112	122

Certamente che in questo caso la differenza numerica fra i polsi nelle due posizioni non è alta ed in complesso non sta al disopra di 10, minimo negli individui sani, ma però il complesso di gravità del caso mi avrebbe fatto *a priori* aspettare una differenza minore, anzi una assoluta scomparsa della labilità del polso.

I vizi di cuore compensati dànno d'abitudine un rapporto, che si avvicina a quello del caso precedente e cioè *la differenza del numero dei polsi nelle due posizioni si aggira intorno ai 4-6 per minuto.* Ecco un esempio tipico:

15. B. R., sensale, anni 31. Sifilide pregressa, insufficienza aortica grave, ma ben compensata: nessuna stasi viscerale. L'infermo attende alle proprie occupazioni: viene in Clinica ambulatoriamente.

Posizione	
orizzontale	verticale
75	80
80	86
80	84
85	89

La ragione del fatto eccezionale è data più tardi: si tratta spesso di malati con lesione cardiale ed arteriosa d'intensità pressochè uguale,

con somigliante ipertrofia cardiaca ed analogia di polso. Il caso 16 clinicamente assomigliava al 14, pure il comportamento del polso fu diverso, come dalle cifre sottostanti subito appare.

16. D. E., fioraio, anni 38. Insufficienza aortica ed arteriosclerosi, stasi viscerali, dispnea, grave malessere.

Posizione	
orizzontale	verticale
102	102
101	106
96	96
103	103
100	101

D'altra parte esistono rari casi di vizi cardiaci, in cui non esiste scompenso e nei quali la labilità del polso è scomparsa oppure esiste una minima differenza numerica fra i polsi nelle due posizioni.

17. C. D., anni 38, usciere di campagna. 3 volte ebbe reumatismo, insufficienza aortica iniziale con soffio diastolico aspro, nessun disturbo subiettivo ed obiettivo, salvo i dolori articolari cronici.

Posizione	
orizzontale	verticale
65	69
61	63
60	62
58	57
61	66

Infine mi si è offerta l'opportunità di studiare un tabetico costretto dall'atassia a passare la massima parte del suo tempo in posizione orizzontale, nel quale pur esistendo una insufficienza aortica, la labilità del polso non era per nulla scomparsa, anzi si può quasi dire era superiore alla norma.

18. C. F., anni 36, oste. Sifilide pregressa, arteriosclerosi ed insufficienza aortica con soffio evidente di reflusso.

Posizione		Data	Posizione		Data
orizzontale	verticale		orizzontale	verticale	
94	111	27 dicembre 1902 ore 10	90	116	3 gennaio 1903 ore 9
97	116	27 » » » 16	80	112	3 » » » 12
100	124	28 » » » 12	96	123	3 » » » 15
100	116	28 » » » 16	86	110	4 » » » 10
104	132	31 » » » 10	90	114	4 » » » 16
100	120	31 » » » 16	100	115	19 » » » 10
83	111	2 gennaio 1903 » 9	110	130	19 » » » 15
82	108	2 » » » 12	100	120	19 » » » 17
98	120	2 » » » 15	105	116	19 » » » 21 ½
92	116	2 » » » 16	101	123	24 » »
88	118	2 » » » 18	70	104	4 febbraio »

Casi consimili a questo non sono frequenti a trovarsi, così pure le eccezioni precedentemente accennate sono piuttosto rare; permane perciò come regola la legge della diminuita o scomparsa labilità del polso nelle malattie di cuore a seconda che il compenso è più o meno valido. Eichhorst a pag. 67 del suo trattato di diagnostica medica (1) accenna in modo generico a tale legge, dicendo: «... queste variazioni di frequenza del polso nelle diverse posizioni del corpo non esistono o se esistono avvengono in senso inverso nelle persone con lesioni valvolari del cuore. Tale modificazione atipica del polso, secondo mia esperienza personale presenta un elemento di diagnostica importante nei casi dubbi di lesione valvolare del cuore ».

L'affermazione di Eichhorst va corretta coi criteri, risultanti dalle mie ricerche e cioè: *Nei vizi valvolari del cuore cronici e nelle miocarditi croniche la differenza numerica del polso nelle due posizioni orizzontale e verticale è diversa dalla norma. Quando il compenso è mantenuto la differenza si aggira intorno a 4-6 polsi in più nella posizione verticale: quando il compenso è rotto ed esistono stasi viscerali, dispnea, ecc., allora la variazione di frequenza non esiste più, anzi il numero dei polsi in piedi può essere minore che in posizione orizzontale. Esistono alcune eccezioni poco frequenti che non menomano a causa della loro rarità il valore diagnostico ed anche prognostico di detta legge.*

(1) Edizione francese. Paris, 1901.

III.

Quali sono le cause che fanno scomparire o diminuire la labilità del polso nei malati di cuore?

Esse sono di diversa natura; le più importanti sono la disturbata circolazione cerebrale, l'aumento di pressione sanguigna e la contrazione muscolare nella posizione verticale, l'alterata azione dei nervi vasomotori. Tutti questi fatti possono stare riuniti in uno stesso soggetto oppure presentarsi isolati.

Mantegazza fece esperienze sui conigli, allo scopo di trovare la ragione perchè nei sani esiste la labilità del polso nelle due posizioni. Egli trovò che legando le carotidi si ha un aumento dei polsi, legando invece le giugulari una forte diminuzione. Nel primo caso i polsi del coniglio da 212 salivano a 268, nel secondo da 240 scendevano a 160. La ragione essenziale del fenomeno sta nella diversa irrigazione del cervello, il quale avendo bisogno di una data quantità di sangue regola la propria circolazione coll'affrettare o col rallentare i moti del cuore secondo il bisogno. Quando il cervello riceve poco sangue sia per emorragia, sia per la posizione eretta, sia per legatura delle carotidi, egli agisce sempre allo stesso modo cioè accelerando i moti del cuore, onde supplire col numero dei battiti alla quantità mancante del sangue. Quando il cervello riceve troppo sangue sia per pletora, sia per posizione supina, che per legamento delle giugulari, rallenta i moti del cuore. Mantegazza colle sue legature esagerava gli effetti delle due posizioni. Recidendo i vaghi Mantegazza non notò più differenza alcuna dei polsi nelle diverse posizioni: questi dunque erano la *magna pars* del fenomeno. L'anemia del bulbo determina quindi un aumento, la congestione invece una diminuzione nella frequenza dei battiti del cuore.

Io ho fatto alcune ricerche nell'uomo cercando di ottenere in modo innocente i disturbi idraulici cerebrali, che Mantegazza in modo cruento otteneva nei conigli.

Un giovane sano di 16 anni si prestò all'esperimento. Egli si metteva in posizione verticale, ma colla testa toccante il suolo e le gambe in alto. Restando in tale posizione per 1-2 minuti la testa si congestionava ed il numero dei battiti diventava più frequente che in posizione orizzontale e verticale naturale. La differenza in più era intorno a 14 fra le posizioni verticali opposte. Pensando poi, che tale aumento dei polsi dipendesse dallo sforzo notevolissimo muscolare, pensai di eliminare ogni contrazione dei muscoli sospendendo con una fascia legata ai due malleoli il giovane, che volentieri si prestava alla prova. Il risultato fu identico, anzi notai che il numero delle pulsazioni era aumentato di 2-3.

Ripetendo l'esperimento in altri individui normali, assicurati con una fascia applicata ai malleoli, così che alzando il letto da piedi essi non avessero a scivolare, dislivellando il letto di 80 centimetri e notevolmente congestionando così il capo ottenevo un aumento della frequenza dei battiti in tale posizione di fronte alla frequenza ottenuta stando il soggetto in posizione piana.

Pur veri quindi i risultati ottenuti da Mantegazza nei conigli, sta il fatto, che nell'uomo sano messo in posizione orizzontale e quindi con una media irrorazione del bulbo si ha il minimo di pulsazione, mentre che congestionando il bulbo con una posizione fortemente inclinata o con una posizione addirittura inversa alla verticale normale, la frequenza dei battiti aumenta in modo notevole.

L'*optimum* perciò per il cuore sano sarebbe la posizione piana. Ora è noto come nei cardiaci la circolazione cerebrale è alterata e nella massima parte dei casi nel senso di una congestione passiva; congestione che sarà più manifesta stando il malato di cuore in posizione orizzontale. L'osservazione clinica mostra poi come i malati di cuore tendono sempre a prendere la posizione rialzata nel letto e non è difficile pensare come spiegazione del fatto, che ciò sia un tentativo naturale per evitare gli effetti della congestione cerebrale passiva della giacitura piana. L'*optimum* perciò per il cuore malato è la posizione sollevata: e durante tale posizione si avrà quel minimo di battiti, che nel sano si ha nella posizione orizzontale. Ciò di fatti si verifica nella massima parte dei casi. Mettendovi l'ammalato in posizione verticale, la circolazione bulbare si regolarizza, donde buon funzionamento dei vaghi e senso di benessere nell'infermo maggiore, che in posizione piana, dove si forma congestione del bulbo e conseguente paralisi della sua funzionalità.

Ma altri fattori entrano in gioco nel far scomparire la labilità del polso nei malati di cuore. Lo sforzo muscolare porta sempre un aumento di battiti: anche se esso è eseguito in posizione piana. Facendo per esempio prendere la posizione di opistotono ad un individuo sano si nota una maggior frequenza del polso, che stando lo stesso individuo in posizione orizzontale di riposo. Ciò si verifica anche nei cardiaci. Se no, dovrebbesi, passando questi dalla giacitura piana alla posizione verticale, verificare in omaggio alla mia ipotesi un forte rallentamento del polso, che invece solo di raro (e solo nei casi più gravi, il che è una nuova prova della ragione idraulica del fenomeno) si verifica, appunto perchè lo sforzo muscolare per passare alla posizione eretta fa già per sè aumentare i battiti e tale aumento neutralizza l'effetto del decongestionarsi bulbare.

Così pure l'aumentare della pressione sanguigna nella posizione ver-

ticale, è un altro fatto, che portando un aumento numerico dei battiti, neutralizza assieme collo sforzo muscolare l'effetto dello scongestionamento del bulbo.

Dal diverso preponderare di questi tre fattori si capisce facilmente come i risultati saranno diversi e ciò serve in parte a spiegare anche le eccezioni, in cui qualche volta ci incontriamo.

Il caso 9 è assai istruttivo; quell'uomo era un individuo a cui la natura con un brutto esperimento aveva stenosato fortemente le vie venose del collo. La sua giacitura prediletta era la sollevata sul letto: fatto spiegabilissimo secondo le vedute esposte. In tale posizione, che è ripeto l'*optimum* per i malati di cuore, la circolazione bulbare è favorita nel modo migliore ed è eliminato il lavoro muscolare. Il caso 9 è una prova eccellente della teoria esposta

Anche i nervi vasomotori entrano talora in gioco nella produzione del fenomeno, sia perchè la loro azione costrittiva può fare in modo speciale aumentare la pressione sanguigna, sia perchè la loro paralisi può accrescere i fatti congestivi bulbari. Talune eccezioni che si incontrano alla legge della diminuita e scomparsa labilità del polso nei cardiaci hanno la loro ragione nel modo di funzionare dei vasomotori.

III.

Dall'Ospedale del Bambin Gesù in Roma

Contributo allo studio della ipertrofia congenita

per il dott. LUIGI CAGIATI, medico capo-riparto.

(*Continuazione e fine; v. fascicolo precedente*).

Etiologia. — Dirò subito che sono state espresse varie teorie, delle quali nessuna che soddisfi.

Principalmente si è pensato ad alterazioni circolatorie e del sistema nervoso; e dapprima ad una alterata struttura di vasi. Barwell ammise l'ipotesi di un arresto di sviluppo nella tunica media delle arterie. Aumento di calibro delle arterie da alcuni (Reid) è stato notato, da altri (Busch, Fischer) invece no. Più ovvie sono le osservazioni sulle alterazioni di calibro venoso. La Harnstein parla di calibro venoso maggiore, Busch e D'Urso di vene dilatate beanti al taglio con ispessimento della parete dovuta a stratificazione di connettivo nell'avventizia. Comunque, queste alterazioni vasali dagli osservatori i quali vi attribuiscono importanza etiologica si ritengono secondarie; e qui vengono fuori varie ipotesi sulle cause che possono aver prodotta una stasi nella vita intrauterina.

Quella di Miram sulla esistenza di solchi congeniti nelle membra, stasi linfatica e venosa, ipertrofia del membro corrispondente, coesistenza di nevi materni, angiomi e telangettasie. Posizioni viziate del feto nell'utero materno possono secondo Fischer produrre una ipertrofia dovuta anch'essa ad una pressione esercitantesi sopra i tronchi venosi e linfatici abbastanza forte per creare un arresto della circolazione nella vita endouterina, ed abbastanza debole per non lasciare traccie apparenti nelle membra. Egli dice inoltre che a seconda questo fatto morboso si sviluppa più o meno presto nella vita intrauterina, si avrà o una polisarcia, quando è già costituito lo stato grassoso, od un tessuto molle lasco come gelatinoso con ipertrofia delle vene, linfatici e muscoli se il feto è ancora allo stato mucoso.

Si portò anche l'attenzione sulle alterazioni del cordone ombelicale, quali cause del disturbo circolatorio. Massenhauer nel suo caso potè accertarsi che il cordone ombelicale alla nascita avvolgeva due volte il collo del bambino, Arnheim pensa nel suo soggetto ad un raccorciamento del cordone stesso in modo che la testa sarebbe stata fissata per lungo tempo nella parte destra del bacino.

L'opinione di Klebs e di Virchow è anche di riportare la causa di questi sviluppi anormali a disturbi di circolo sanguigno. Il secondo ha osservato la elefantiasi congenita su mostri acefali ed anidi, dove appunto la circolazione è imperfetta o invertita, arrivando il sangue al mostro dopo essere passato attraverso il gemello normale.

Broca, Ollier, Massanaud pensano ad un ignoto disturbo nell'accrescimento epifisario e periostale delle ossa sotto l'influenza del quale le parti molli circostanti sarebbero soggette ad una ipernutrizione e consecutivamente diverrebbero ipertrofiche. Se questa ipotesi potesse valere per le ossa lunghe, come spiegare l'ipertrofia della faccia, della lingua, delle tonsille?

Duzéa emette una teoria in parte vascolare in parte nervosa. Egli ammette l'influenza dei nevi sull'accrescimento anormale dei tessuti circostanti ed in specie delle ossa. Durante lo sviluppo l'aumento di circolo localizzato nella rete sanguigna del nevo eserciterebbe una azione sulla funzione del periostio e della cartilagine di coniugazione, l'aumenterebbe e formerebbe così un focolaio d'irritazione per esagerazione di circolo. Ma i nevi non sono affatto costanti nella ipertrofia, allora pensa ad una predominanza fisiologica dei centri nervosi presiedenti alle funzioni trofiche ed allo sviluppo delle varie regioni dell'organismo.

La teoria di Trelat et Monod è fondata sopra disturbi circolatori dipendenti dai nervi vasomotori. Una paralisi di questi nervi porterebbe ad un maggiore afflusso di sangue e quindi ad una ipertrofia nelle parti paralizzate. Questa ipotesi la fondano sopra la nota esperienza di Bernard e Schiff, che dopo l'incisione di filetti nervosi vasomotori, trovarono nelle regioni dove vanno questi, iperemia, aumento di temperatura e di volume. Widenmann la ritiene una trofonevrosi. Ziehl ammette anche una ipertrofia nevrotica: riferisce alcune ricerche di Mantegazza sulle alterazioni istologiche che sopravvengono nei tessuti dopo la recisione dei nervi. Trovò che in questi non solo possono svilupparsi atrofie, ma anche ipertrofie, e ne osservò del connettivo, del periostio, dei muscoli, forma-

zione di osteofiti, ecc. Cita il caso di Stilling sopra notato di paralisi delle piccole arterie del viso consecutivamente ad un colpo di pietra. Si fonda ancora sulle secrezioni che egli ritiene paralitiche delle glandole sebacee, del sudore, sui dolori dentarii, fenomeni che come abbiamo visto si riscontrano in qualche caso di ipertrofia.

Finalmente Ely Leblanc ritornando sulle idee espresse da Brissaud intorno alla topografia dello zona zooster, che cioè, riferendosi alla ipotesi della metameria spinale, lo zona non sia un'affezione dipendente da lesione dei nervi periferici, ma invece l'espressione di una alterazione dei piani segmentari del midollo spinale o dei neuroni corrispondenti ai rami periferici stessi; ritiene che i nevi materni anche sieno alla loro volta una espressione di un'alterazione da questi neuroni considerati come piccoli centri trofici bene specializzati, o dei segmenti del piano midollare corrispondente considerandoli come neuroni primitivi. Trovandosi poi i nevi (almeno nei casi che egli riporta) nelle parti ipertrofiche, ne segue che l'ipertrofia stessa è un effetto di un'alterazione ignota dei neuroni secondari o dei primitivi. Appoggia la sua ipotesi con le alterazioni di sviluppo delle ossa, pelle e vasi, con le secrezioni maggiori che si riscontrano nelle varie malattie del sistema nervoso.

In ultimo vi è l'ipotesi di Sebrazés et Cabannes che possa l'ipertrofia dipendere da disturbi embrionali. Per essi ha il valore di una anomalia di eccesso di sviluppo. Può essere che intervengano altri fattori, quali il calibro più grande delle arterie nutritizie, le alterazioni del cordone ombelicale, i traumi, le emozioni, l'eredità, la consanguineità. Citano le esperienze di Dareste sulle uova di pollo, nelle quali ha ottenuto, sottoponendole ad azione di agenti esterni (quali i vapori suscettibili di penetrare, il tremolìo di diapason) dei disturbi di evoluzione e malformazioni, concludono che « fatti di esaltazione generale o parziale dello sviluppo mostrano che questi agenti manifestano la loro azione per una tendenza a variazioni le quali secondo la dose dell'agente stesso e l'equazione trofica del germe possono esplicarsi o nel senso della esaltazione o della depressione. In uno dei due casi il difetto di sinergia trofica degli elementi può condurre ad una malformazione locale ». L'ipertrofia congenita avrebbe quidi la significazione di una anomalia per eccesso di sviluppo, qualunque ne sia la causa.

Questa ipotesi quantunque molto indeterminata, accenna ad una probabilità. A me sembra, prima di formulare una teoria qualunque, si debba determinare bene in quale periodo della gravidanza si inizii questo anormale sviluppo, se cioè nel periodo fetale o nell'embrionale, quando cioè la cellula di partenza si costituisce e si forma gradatamente per differenziazione e moltiplicazione dei suoi elementi; oppure quando gli organi già formati si accrescono, sviluppano e cominciano ad adempiere a funzioni, le quali dal punto di vista della fisiologia generale poco differiscono da quelle che saranno appresso. Nell'uomo il passaggio dal 1° al 2° periodo corrisponde presso a poco alla fine del 2° mese.

Le cause che producono alterazioni nel feto danno luogo ad effetti ossia a malattie, presso a poco uguali che nel bambino. Nell'embrione queste stesse cause danno luogo ad effetti ossia a malattie, le quali non sono altro che disturbi di formazione, di sviluppo, in una parola mostruosità, vizi di conformazione.

Supponiamo che l'ipertrofia sia un disturbo del 2° periodo o del fetale. Dietro la scorta dei casi sopra riferiti di aumento di volume, quantunque relativo, accaduto nella vita extra uterina, si dovrebbe pensare in primo luogo ad un fatto traumatico e flogistico. Data anche la possibilità di tali alterazioni nel feto, qualche cosa nelle varie osservazioni ne risulterebbe, e non è ammissibile che fossero passate inavvertite.

In secondo luogo, lesioni del sistema nervoso. Prima di venire a queste, tratterò dei disturbi circolatori, stasi congestione, ai quali come si è veduto, si è pensato nelle varie teorie per fatti di compressione vasale, lunghezza e brevità del cordone, posizioni viziate, ecc. Ora tutti questi disturbi con la nascita cessano, e cessata la causa, l'effetto, ossia l'ipertrofia dovrebbe andare diminuendo fino a completamente sparire in un periodo di tempo più o meno lungo. Invece accade l'opposto, continua, in qualche caso è più accentuata; una sola volta dopo due anni si notò che era meno apparente, nella maggioranza dei soggetti mantiene durante tutto il periodo dell'accrescimento ed anche dopo, i rapporti con le parti normali, in modo che sembrano segmenti di vari individui riuniti in uno solo.

Da esperienze riferite dal Bizzozero al Congresso internazionale di medicina in Roma, viene dimostrato che nell'accrescimento dell'organismo esistono dei fattori di compensazione per mezzo dei quali quando in una parte per una causa transitoria qualunque si verifica un periodo di alterazione nell'accrescimento stesso, cessata la causa perturbatrice, ne succede un altro in cui questa alterazione spontaneamente si compensa. In tal modo la parte torna ad essere in armonia di sviluppo colle altre. Credo importante accennare alle esperienze del dottor Penzo riportate dal Bizzozero stesso. Questi metteva in un apparecchio speciale un coniglio giovanissimo con orecchie possibilmente uguali, un orecchio era mantenuto alla temperatura di + 37, l'altro di + 12. Dopo 8 giorni l'orecchio più caldo avea una lunghezza di 13 mm. maggiore dell'altro. Lasciato libero l'animale, si osservava che l'orecchio il quale era stato riscaldato, cresceva con estrema lentezza, mentre l'altro rapidamente, in modo che dopo un mese non vi era più quasi differenza fra di loro. È anche interessante l'esame microscopico che il dottor Penzo fece di un frammento dell'orecchio riscaldato, perchè dimostrò che in questa ipertrofia lo sviluppo degli elementi epiteliali era assai più accentuato che nel lato opposto. In quanto al connettivo ed alla cartilagine, la sostanza cellulare era così scarsa da non poter spiegare l'aumento rapido del tessuto, quindi dovè concludere che il più rapido crescere di questo era da ricercarsi nella produzione abbondante di sostanza intercellulare.

Passando ora ai disturbi del sistema nervoso centrale e periferico ed alle ipotesi basate su questi, comincio con i fatti vasomotori e trofici. Se si verificasse una paralisi o un disturbo transitorio di questi nervi, come poter pensare logicamente ad una ipertrofia consecutiva stabile e duratura? Se poi si ammettono lesioni più gravi e permanenti come quelle che si producono sperimentalmente colla incisione di tronchi nervosi speciali, allora oltre l'iperemia, congestione, aumento di temperatura, aumento anche di volume, si verifica infine

l'atrofia e vengono fuori i ben conosciuti disturbi trofici gravi quali le ulcerazioni, la necrosi e la gangrena

Molto meno possiamo pensare ad alterazioni congenite del sistema nervoso centrale. Sono ben conosciute in patologia queste malattie e purtroppo alla nascita e dopo se ne vedono gli effetti i quali sono molto più gravi di una semplice ipertrofia. Del resto di malattie organiche del sistema nervoso non ho riscontrato traccia in tutti i casi che mi è riuscito raccogliere nella letteratura. Ho riportato un esame minuzioso degli organi dei sensi, della sensibilità, motilità, funzioni intellettive, reazione elettrica dal quale certamente non risulta alcunchè di grave in rapporto all'asse cerebro-spinale. La paresi del facciale riscontrata in quattro osservazioni rappresenta una lesione periferica e non una centrale. Molto probabilmente è dovuta a compressioni che il nervo durante il suo tragitto nella rocca del temporale subisce per l'ipertrofia di quest'osso. Mi fa pensare a ciò l'osservazione di Friedreich il quale in uno dei suoi casi riscontrò notevolissima strettezza del condotto uditivo.

Credo poter conchiudere che questa deformità inizii il suo sviluppo nel periodo embrionale e che per conseguenza non si possa ammettere la sua dipendenza da alterazioni di qualunque genere dei sistemi circolatorio e nervoso in un periodo in cui questi non sono ancora formati.

Ho riferito il risultato di autopsie e di studii istologici dai quali se ne deduce che l'ipertrofia congenita principalmente consista in una iperplasia dei tessuti congiuntivi.

Sappiamo dalla embriologia che oltre i foglietti fondamentali epiteliali se ne distingue uno speciale detto intermedio od anche mesenchimale proveniente dal foglietto medio, il quale è destinato a produrre tutti i tessuti a sostanza congiuntiva aventi fra loro intima affinità e per mezzo dei quali si formano le masse di sostegno e di complemento fra i foglietti epiteliali. Per la sua capacità di trasformazione, dalla forma gelatinosa primitiva è in grado di dare origine ad una serie estesa di organi disparati, quali le cartilagini, le ossa, le fascie aponevrotiche, i tendini, i vasi. Si può pensare che la sostanza congiuntiva nel periodo della sua formazione possa acquistare in alcuni punti dell'embrione una attività formativa maggiore che diviene un fatto fisiologico tanto nello sviluppo del feto che nel periodo di accrescimento del nuovo essere durante la vita extrauterina.

La teratologia sperimentale ne fornisce qualche dato sulle cause che possono influenzare lo sviluppo del blastoderma. Sono note le esperienze di Feré e Dareste sull'azione della temperatura nello sviluppo dell'embrione: il blastoderma nell'uovo di pollo più riscaldato diviene ellittico, mentre normalmente è circolare. Mandando irregolarmente il calore nell'incubatrice, le uova di pollo danno più facilmente produzione di mostri. Blanc mandando sopra un punto dell'uovo una luce più intensa, ha ottenuto lo spostamento dell'asse dell'embrione. Giacomini ha ottenuto varie forme mostruose facendo la incubazione nell'aria rarefatta. Le esperienze finalmente di Chabry e Roux fanno rilevare che in un animale inferiore mediante alterazione e distruzione di sfere di segmentazione del-

l'embrione, si può ottenere lo sviluppo normale di una metà od anche di un quarto anteriore e posteriore di individuo; e delle altre parti uno sviluppo rudimentario.

Se è sperimentalmente provato che la distruzione ed il disturbo delle sfere di segmentazione producono l'arresto o il ritardo di sviluppo in alcune parti dell'embrione nei suoi primissimi periodi di vita, non è strano il poterne dedurre che negli animali superiori vi siano degli agenti ancora a noi ignoti i quali agirebbero su porzioni di foglietti del blastoderma in senso opposto, aumentandone cioè l'attività formativa. Ora, fra tutti i tessuti embrionali, il congiuntivo mi sembra essere il più suscettibile ad essere influenzato, data la sua proprietà diffusiva e metamorfosante.

Per lo sviluppo maggiore del tessuto muscolare striato dimostrato sia coll'aumento della forza nelle parti ipertrofiche, sia anche microscopicamente dalla Sofia Harnstein, senza ricorrere a fatti embrionali, si può ritenere che dipenda dalla resistenza relativamente maggiore che offrono nei movimenti le parti ipertrofiche, resistenza che si risolve in un lavoro maggiore e quindi in ipertrofia della fibra muscolare stessa.

Roma, agosto 1903.

***

Sento il dovere qui manifestare la mia gratitudine all'amico e collega dottor Giovanni Mingazzini, professore di neuropatologia nella regia Università di Roma, per aver presentato alla sua Scuola il primo dei miei casi, e per i consigli che mi ha dato nella compilazione di questo lavoro.

LETTERATURA.

ARNHEIM G. *Ueber einem Fall von congenitaler halbseitiger Hypertrophie mit angeborenen Bronchiektasien.* Virchow's Arch. f. path. Anat., Bd. 154, p. 300 (1898).

BIZZOZERO G. *Accrescimento e rigenerazione dell'organismo.* Atti dell'XI Congresso medico internazionale, vol I, pag. 276.

BUSCH. *Beitrag zur Kenntnis der angeb. Hypertrophien der Extremitäten.* Arch. v. Langebeck, VII, 64.

CHABRY. *Embryologie normale et tératologique des Ascidies.* Journ. de l'Anat. et de la Physiol., 1.87.

CONHEIM. *Lehrbuch der Patologie.*

DARESTE. *Recherches sur la production artificielle des monstruosités ou essai de tératogénie expérimentale.* Paris, 1891, 2ª ediz.

D'URSO. *Macrosomia parziale congenita del piede. Amputazione alla Pirogoff.* Il Policlinico, 1° agosto 1895.

DUPLEY. Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie. Paris, 6 Juin 1897.

DUZEA. Congrès de Grenoble 1885 et Thèse de Lyon 1886.

FINLAYSEN. *On the case of the child affected with congenital unilateral hypertrophie and patches of cutaneous congestion.* Glasgow médical journal, 1884.

FRIEDREICH prof. Dr. N., in Heidelberg. *Ueber congenitale halbseitige Kopfhypertrophie.* Virchow's Arch., 28, p. 474.

FISCHER. *Der Riesenwuchs.* Zeitschrift für Chirurg, XII, 1879.

Ein Fall von halbseitigen Riesenwuchs. Aus den Patologischen Institut in Bern. Von SOPHIE HARNSTEIN. Virchow's Arch., Bd. 133.

HOFFMANN prof. D. I. Heidelberg. *Ueber congenitale Hypertrophie.*

HERTWIG. *Trattato di embriologia dell'uomo e dei vertebrati.*

LEBLANC Dr. ELY. *Contribution à l'étude de l'Hypertrophie congénitale unilatérale ou complète.* Faculté de Médecine de Paris. Année 1897, thèse 342.
LEWIN. *Studien über bei die halbseitiger Atrophien und Hypertrophien namentlich des Gesichts*, ecc. Charité Annalen, IX, S. 619.
KIWULL. *Ein Beitrag zur Casuistik der congenitalen halbseitigen Gesichts Hypertrophie.* Fortschritt der Medicin, 1890, Bd. 8.
MORISON. *Unilateral hypertrophie of the accessory muscles of respiration.* Clinical Society of London, 28 April 1899.
MASMÉGEAN. Thèse Montpellier 1887-1888.
MIRAM. Inaug. Dissertation. Dorpart 1877.
MASSENHAUER. *Ein Fall von halbseitigen Riesenwuchs*, ecc., ecc. Centralbl. f. innere Med., 1896.
OLLIER. Gazette médicale de Lyon, 1862.
REDARD. *De l'hypertrophie cong. partielle.* Arch. gén. P. 165.
RAPIN Dr. E., Genève. *Sur une forme d'hypertrophie des membres* (*Distrophie conjonctive myélopatique*).
SEBRAZÈS et CABANNES. *Hémihypertrophie faciale.* Bordeaux, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, Tome XI, 1898.
SCHULTHESS. *Partielle-Lahmung der Unterschenkelmusculatur mit partieller Hypertrophie.* Correspondenz. für Schweizer. Aerzte, N. 8.
TRELAT et MONOD. *De l'Hypertrophie unilatérale partielle ou totale.* Archives générales de médecine, 1869.
TILANUS. D. C. B. *Ueber ein Fall von Hemihypertrophie dextra.* München. Medicin. Wochenschrift, 1893, n. 4.
THOMAS. *Deux cas d'Hémiypertrophie congénitale du corps.* Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, Tome, XIV, pag. 508.
VIRCHOW. *Die Krankaften Geschwülste.*
ZIEHL Dr. T. *Ein Fall von congenitaler halbseitiger Gesichtshypertrophie.* Virchow's Arch. Bd. 191.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Alterazioni renali nella tetania gastrica

per il dottor ALESSIO NAZARI, settore.

La tetania è una malattia che solo di rado conduce a morte i pazienti, onde sono relativamente poche le autopsie conosciute. Il maggior numero di queste si riferisce alla tetania dei bambini, una minima parte alla tetania degli adulti e alla cosiddetta tetania gastrica. Nelle loro ricerche anatomo-patologiche, gli autori si sono di preferenza occupati delle alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, e, per la tetania gastrica, anche delle alterazioni della mucosa dello stomaco, mentre manca generalmente nei loro reperti la descrizione particolareggiata di eventuali alterazioni a carico di altri organi che si possano considerare in rapporto più o meno diretto colla tetania. Riguardo alle alterazioni renali è solo assai vagamente accennato in alcuni casi alla presenza di alterazioni parenchimatose o di una vera nefrite.

Ho avuto occasione di studiare due casi di grave tetania gastrica: il primo nell'agosto del 1896 in una ragazza di 21 anni, cucitrice, la quale da molto tempo

aveva presentato i sintomi di un'ulcera gastrica, ai quali erano succeduti quelli di una stenosi pilorica, con enorme gastrectasia. Durante la degenza nell'ospedale l'inferma ebbe per parecchi giorni attacchi tipici di tetania, in uno dei quali morì. Il secondo caso mi occorse nel maggio del 1902 in un uomo di 33 anni, contadino, gastropaziente da tre anni, il quale venne ricoverato nell'ospedale durante un grave attacco di tetania che ebbe la durata di mezz'ora circa. Nel giorno seguente si ebbe un nuovo attacco, durante il quale l'infermo morì. Le urine contenevano traccie d'albumina. All'autopsia si trovò in entrambi i casi, oltre le alterazioni a carico dello stomaco, consistenti in un'enorme gastrectasia da stenosi cicatriziale del piloro, per ulceri semplici pregresse, una notevole iperemia dei reni, la cui sostanza corticale presentava la superficie di taglio cosparsa di numerosi punti e di sottili strie di colorito biancastro. Per questo aspetto si poteva già macroscopicamente fare la diagnosi di infiltrazione calcare, diagnosi che venne subito confermata coll'esame microscopico di sezioni ottenute per congelazione. Aggiungendo a queste dell'acido cloridrico, si ottenne la scomparsa delle deposizioni con sviluppo di gaz; aggiungendo invece dell'acido solforico, se ne ottenne egualmente la scomparsa, ma accompagnata dalla formazione dei caratteristici cristalli aciformi di solfato di calce. Nei preparati fissati in sublimato o in alcool assoluto, inclusi in paraffina e colorati con vari metodi, mi sono studiato di dare un'esatta localizzazione dell'infiltrazione calcare, e ho trovato che questa aveva sede nei tuboli contorti di secondo ordine, nel punto specialmente in cui si accollano alla capsula del corrispondente glomerulo, e nelle anse di Henle, specialmente nella branca ascendente di queste. Una tale localizzazione corrisponde esattamente a quella descritta da Ribbert, per la degenerazione grassa, da cause svariate, ed ha con grande probabilità il valore di una legge, nel senso che le parti descritte presenterebbero una minore resistenza verso le cause nocive, sia per condizioni speciali di circolo, come suppone Ribbert basandosi sulle ricerche di Puricelli, sia per altre condizioni la cui natura ci sfugge. Gli epiteli dei tuboli calcificati presentavano alterazioni assai avanzate fino alla necrosi e alla loro totale scomparsa. I sali calcarei avevano generalmente la forma di sferule di varia grandezza, alcune delle quali con un'evidente striatura concentrica; in altri punti invece apparivano come granuli o come incrostazioni amorfe. Il rimanente del rene si presentava alterato, non in modo diffuso, ma a chiazze, specialmente nella parte più periferica della corteccia e nei fasci di tuboli retti della corteccia medesima.

Gli epiteli dei tuboli di queste parti si presentavano alterati in grado minore, mentre le alterazioni erano specialmente a carico del connettivo interstiziale, e consistevano in una ricca proliferazione cellulare, particolarmente manifesta attorno alle parti calcificate. Una parte dei glomeruli malpighiani era del tutto normale, mentre un'altra parte, specialmente in vicinanza della cortex corticis, presentavano alterazioni di grado vario dall'aumento dei nuclei e dalla riduzione e scomparsa della cavità capsulare fino ad essere convertiti in blocchetti di connettivo, a lato dei quali era quasi sempre riconoscibile il tubolo di second'ordine calcificato. La presenza di questo in alcuni punti di ricca prolife-

razione cellulare era il solo indice della preesistenza di un glomerulo malpighiano. Le alterazioni renali avevano in entrambi i miei casi caratteri identici, solo nel primo caso erano alquanto più avanzate che nel secondo, specie la calcificazione. Negli altri organi e nel sistema nervoso centrale e periferico non ho trovato alterazioni degne di nota. Non ho riscontrata la calcificazione dei piccoli vasi del cervello e del cervelletto descritta da Pick in tre casi di tetania.

Quest'autore, d'accordo con un precedente lavoro di Gierke, il quale ha trovato che certe forme di calcificazione anche del cervello sano sono caratterizzate da ciò che si tratta della calcificazione di un albuminato di ferro, ha ottenuto che le sferule e le incrostazioni calcari dei vasellini cerebrali davano in uno dei suoi casi una bella colorazione blu di Berlino.

Io ho ripetute le reazioni sulle calcificazioni renali dei miei casi, ma con risultato completamente negativo, sia col ferro-cianuro di potassio e acido cloridrico, sia col solfuro d'ammonio.

La calcificazione dei tuboli uriniferi, che presuppone alterazioni necrotiche degli epiteli, è stata ripetutamente descritta nelle forme più svariate di avvelenamenti e di intossicazioni, alle quali mi piace di aggiungere, come osservazione personale, l'avvelenamento da funghi.

In un uomo di 28 anni, morto in seguito a tale avvelenamento, trovai, accanto a gravi alterazioni parenchimatose del rene, un'estesa calcificazione che era parimente localizzata nei tuboli contorti di second'ordine e nelle anse di Henle.

L'aver trovata in due casi di tetania gastrica la descritta infiltrazione calcare dei tuboli uriniferi con identici caratteri mi sembra un argomento di una certa importanza in favore dell'origine tossica di tale affezione, opinione nella quale oggi conviene la maggior parte degli autori, ma che manca ancora della prova diretta consistente nel trovare la sostanza nociva nel sangue e nel riprodurre con questa sostanza negli animali fenomeni analoghi alla tetania.

Mi sembra infine che le descritte alterazioni renali non siano da trascurarsi nell'interpretazione dei sintomi della tetania gastrica.

BIBLIOGRAFIA.

FRANKL-HOCHWART. *Die Tetanie. Nothnagel-Specielle Pathologie und Therapie.* Bd. XI.

RIBBERT. *Ueber die Localisation der fettigen Degeneration der Niere.* Centralblatt für Allg. Path. und Path. Anatomie, 1892.

PICK. *Weiterer Beitrag zur Pathologie der Tetanie, nebst einer Bemerkung zur Chemie verkalkter Hirngefässe.* Neurolog. Centralbatt, 1903.

GIERKE. *Ueber den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen.* Virchow's Arch., 1902.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno XI. Roma, aprile 1904 Vol. XI-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

diretta dal prof. Guido Baccelli

La infezione malarica perniciosa.

Contributo clinico del dott. AGENORE ZERI

Professore di Semeiotica medica e Medico primario dell'Ospedale di S. Spirito.

L'interesse pratico legato ad una malattia, disgraziatamente ancora diffusa nel nostro paese e non di rado insidiosa e fatale nelle sue manifestazioni, ci ha indotto a pubblicare questa breve nota, la quale non è che un modesto contributo a quell'edificio costruito con rara maestria e sapienza d'arte dai nostri maggiori.

Ma, se da una parte, col mettere maggiormente in rilievo fatti sintomatici e quadri nosografici non comuni non facciamo che ricalcare il sano indirizzo della classica osservazione clinica, teniamo anche col presente lavoro a mostrare qual valore si debba concedere a quegli avvedimenti moderni che la diagnostica e la terapia più progredite offrono al medico di fronte alle forme più gravi dell'infezione malarica.

Le storie che qui appresso riferiamo riguardano quattro infermi, tutti ricoverati nel riparto, da noi diretto, dell'ospedale di Santo Spirito, nel volgere di pochi giorni. Alle storie cliniche faremo seguire brevi commenti sia nei riguardi della diagnosi che della cura e in base a così modesto materiale ci asterremo per ora da ogni discussione dottrinaria, volendo conservare a questa nota un carattere di pura praticità.

Osservazione I. — *Perniciosa soporosa.*

Anamnesi. — C. D., di a. 43, contadino. Ricoverato all'ospedale il 12 novembre 1903. È stato sempre bene. Due anni fa ebbe malaria con attacco pernicioso gravissimo.

Nell'ottobre 1903 fu ricoverato all'ospedale per febbri malariche, uscì dopo una settimana circa sfebbrato; però dopo pochi giorni le febbri recidivarono e l'infermo continuò a lavorare prendendo dosi insufficienti di chinino; l'8 novembre le febbri si fecero più alte, l'infermo si pose in letto, e non prese più chinino.

Il giorno 11 infine si aggravò e cadde in uno stato semisoporoso, talchè i parenti si decisero a trasportarlo all'ospedale.

Nella nostra corsia entrò alle ore 7 del 12 novembre.

Esame obiettivo. — Condizioni generali gravissime; stato della nutrizione scaduto. L'infermo è in sopore e giace abbandonato, supino, immobile. Il colorito della cute è terreo, molto scuro.

Chiamato l'infermo, questi socchiude le palpebre e fissa; ma non può ripetere alcun movimento comandato e solo, invitato, tenta di protrudere la lingua.

Il restante dell'esame del sistema nervoso (molto sommario) dà: facciale inferiore di destra con tonicità diminuita, rispetto a quello di sinistra (si gonfia nell'espirazione e si abbassa nell'inspirazione), gli arti presentano un aumento di resistenza ai movimenti passivi e più l'arto superiore di sinistra che quello di destra; i riflessi rotulei sono presenti, poco vivaci; vivaci sono invece i riflessi cutanei plantare e cremasterico; le pupille sono uguali, fortemente miotiche.

Inoltre si ha: polso piccolo, vuoto; toni del cuore deboli; rantoli catarrali sull'ambito toracico anteriore; milza grande, non aumentata di consistenza.

All'*esame del sangue* a fresco, su varii preparati: *molti leucociti pigmentati; scarsi gameti semilunari; qualche anello piccolo senza pigmento, endoglobulare, di terzana maligna.*

Dato lo stato gravissimo dell'infermo, ed accertata la diagnosi, s'inietta subito un grammo di idroclorato di chinina nelle vene; si fanno seguire iniezioni eccitanti di etere, di caffeina, di olio canforato, ed a breve distanza iniezioni ipodermiche di altri 2 grammi d'idroclorato di chinina.

Alle ore 12 le condizioni erano sempre gravissime; l'infermo non si era riscosso affatto dallo stato di sopore: aveva vomito ripetuto. Si prescrivono iniezioni ogni mezz'ora di stricnina, caffeina e canfora; poi ipodermoclisi di soluzione fisiologica di cloruro di sodio, rivulsivi senapati ai precordì ed alle gambe, ed ancora un grammo di idroclorato di chinina per via ipodermica.

Ore 15. Persiste lo stato di eccezionale gravità. L'infermo è afebbrile. Si fanno praticare le iniezioni eccitanti ogni ora, poi ogni tre ore.

Ore 17. Pur persistendo le condizioni molto gravi, l'infermo si mostra un poco più desto.

Col catetere si estraggono 400 grammi di urina limpida, non contenente albumina.

Ore 20. Ipodermoclisi di soluzione fisiologica di cloruro di sodio (gm. 400); iniezione ipodermica di idroclorato di chinina gm. 1; temperatura 36. 9.

13 novembre, ore 9. Persiste lo stato apiretico; condizioni generali notevolmente migliorate; l'infermo è sveglio e risponde (a stento) alle domande che gli si rivolgono; nel parlare ha evidenti disartrie, il polso è piccolo, compressibile; persiste la miosi e lo stato di leggera ipertonia degli arti; il facciale inferiore di destra è leggermente paretico; infatti nei movimenti di retrazione e di sollevamento dell'angolo orale, questo viene ad essere sollevato discretamente a sinistra, pochissimo a destra.

Si prescrive: iniezioni eccitanti di olio canforato e caffeina ogni tre ore; iniezione ipodermica di un grammo d'idroclorato di chinina.

Ore 16. Persiste lo stato apiretico; il miglioramento è più accentuato; l'infermo

dice di sentirsi indolenzito dappertutto; il polso è di frequenza normale, ritmico, ma depressibile.

Si prescrive un grammo d'idroclorato di chinina per via ipodermica.

Novembre 14, ore 9. Stato afebbrile; miglioramento persistente.

Si prescrive un grammo e mezzo di idroclorato di chinina per via ipodermica.

Ore 15. È comparsa febbre a 38°; singhiozzo frequente; coscienza ottusa; condizioni generali riaggravatesi. Nelle urine nessun componente abnorme. Si sospetta una nuova sporulazione parassitaria (nonostante l'intensa e continuata chinizzazione) e di nuovo s'inietta per le vene un grammo di soluzione d'idroclorato di chinina, e a qualche ora di distanza s'inietta a diverse riprese chinina sino ad un grammo e mezzo. Poi iniezioni eccitanti, ipodermoclisi di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.

15 novembre, ore 9. La temperatura misurata ogni 3 ore ha oscillato intorno ai 39°; le condizioni dell'infermo si sono fatte ancora gravissime; sopore, fronte e volto bagnati di sudore viscido; polso frequente, vuoto, irregolare; respiro affrettato. Persiste la miosi. All'esame fisico dell'apparato respiratorio (per quanto è possibile esaminare l'infermo) si constata: riduzione ottusa di suono alla base del torace destro; rantoli catarrali diffusi.

Toni del cuore deboli. Addome retratto. Incontinenza di urine.

Si prescrivono iniezioni eccitanti e un grammo d'idroclorato di chinina per via ipodermica.

Ore 18. Febbre persistente; stato comatoso; sudore viscido; polso e respiro affrettati.

L'infermo morì alle ore 24 dello stesso giorno con temperatura di 39° per paralisi di polso e di respiro.

L'autopsia dimostrò: Tumore acuto melanotico di milza; melanosi del fegato; nel midollo delle ossa gameti semilunari e qualche parassita estivo; broncopolmonite confluente del lobo inferiore di destra; aderenze pleuriche bilaterali; antico focolaio di tubercolosi caseosa all'apice del polmone sinistro.

OSSERVAZIONE II. — *Perniciosa a sindrome meningea.*

Anamnesi. F... M... di anni 49, carrettiere; sta nella campagna romana da diversi anni. Forte bevitore di vino; ha sofferto varie volte malattie veneree, ma non si può stabilire quali.

Nel 1900 ebbe polmonite, poi febbri malariche.

Nell'estate del 1903 contrasse ancora l'infezione malarica e in settembre fu ricoverato per alcuni giorni all'ospedale di S. Spirito; poi le febbri hanno recidivato a periodi irregolari di tempo e l'infermo ha fatto per esse cura insufficiente di chinina, senza più ricorrere all'ospedale.

Negli ultimi tempi si era anemizzato e di tanto in tanto era colto da accessi lievi di febbre; otto giorni prima che fosse di nuovo ricevuto all'ospedale, oltre la febbre, l'infermo cominciò a non comprendere più nulla, a rifiutare il vitto e a starsene per lo più immobile ed assonnato a letto.

La moglie ci assicurò che questo stato di assonnamento e di torpore intellettuale durava quasi tutto il giorno, e che poi alla sera, con un sudore profuso, coincideva un ritorno allo stato di coscienza e di ragione. Negli ultimi due giorni lo stato generale della coscienza si depresse maggiormente, talchè l'infermo fu trasportato all'ospedale.

Nella nostra corsia è accolto alle ore 10 del 20 novembre.

Notiamo: L'infermo è in condizioni gravi, quasi incosciente, non risponde alle domande che gli si rivolgono, non mostra la lingua, nè vuol disserrare le mascelle; rifiuta ogni cibo; il polso è piccolo e frequente, la febbre a 39°. Sta rannicchiato nel letto; si mostra iperestesico ad ogni toccamento e specialmente reagisce quando gli si palpa la nuca.

Le pupille sono miotiche; i riflessi patellari e plantari esagerati, il ventre avvallato.

Nulla si riesce a percepire d'abnorme al cuore ed all'apparato respiratorio.

La milza è ingrandita di volume.

L'*esame del sangue* a fresco dimostra *presenza di globuli bianchi pigmentiferi, di qualche anello endoglobulare di terzana maligna e di globuli rossi ottonati.*

Accertata la diagnosi, e dato lo stato grave dell'infermo, s'iniettano gr. 1. 50 di chinina per via endovenosa, indi si praticano iniezioni eccitanti di canfora e caffeina e poco tempo dopo ancora due grammi di chinina per via ipodermica.

La febbre cadde verso le 24 dello stesso giorno e già alla sera le condizioni generali e lo stato della coscienza erano un poco migliorati.

21 novembre. L'infermo, durante la notte, ha avuto vomito ripetuto; stamani le condizioni generali sono migliori; la coscienza è pressochè integra, persiste la miosi ed il ventre è avvallato.

Durante il giorno e ad intervalli di 6 ore si somministrano per via ipodermica quattro grammi di soluzione di chinina.

22 novembre. Breve attacco febbrile con elevazione massima a 38. 3; vomito biliare ripetuto; polso piccolo e depressibile; non altri speciali disturbi. Si somministra chinina per via ipodermica grammi tre e si persiste nella cura eccitante.

Nei giorni successivi l'infermo non ebbe più febbre, nè ebbe a lamentarsi di altri speciali disturbi.

Potè abbandonare il nostro ospedale il 30 novembre, anemizzato, ma afebbrile ed in discrete condizioni generali.

OSSERVAZIONE III. — *Perniciosa a sindrome cerebrale (meningea-vertiginosa).*

L... D;.., di anni 40, sensale di vini. Nell'estate del 1903 l'infermo frequentò la campagna romana e dimorò per qualche tempo ad Ostia, dove contrasse le febbri malariche.

Forte bevitore di vino; nega la sifilide; ha sofferto da bambino di malattia a carico dell'orecchio, ma non si può bene stabilire di che si trattasse.

L'infermo fu ricoverato all'ospedale di Santo Spirito una prima volta nell'agosto 1903 per infezione malarica estiva, e quando fu ricoverato aveva febbre alta, cefalea violenta, stato di intontimento.

Uscito dopo diversi giorni, tornò una seconda volta per gli stessi disturbi: cioè febbre, cefalea violenta accompagnata da vomito ripetuto, stupore sino all'incoscienza, vertigini. All'ospedale stette 22 o 23 giorni e fu curato con chinino; poi uscì, ma due o tre giorni dopo fu riassalito da febbre, cefalea, intontimento, vertigini. Nella nostra corsia è trasportato alle ore 18 del 19 novembre.

All'esame obbiettivo notiamo: l'infermo è in uno stato di quasi completa incoscienza; interrogato, non risponde e solo di tanto in tanto ha momenti fugaci di lucido intervallo, durante i quali tenta di rispondere a qualche domanda, ma non vi riesce, chè subito ricade nello stato di smarrimento e d'incoscieuza.

È afebbrile; il decubito è supino; spessissimo si notano contrazioni spasmodiche dei muscoli mimici, tanto della fronte, che della faccia; però a carico dei muscoli degli arti e del tronco non si notano contrazioni, nè scosse di sorta.

Quando l'infermo pronuncia qualche parola si fanno evidenti tremori grossolani delle labbra e della lingua, non si notano però tremori delle dita e delle mani.

I restanti disturbi che si constatano all'esame obbiettivo dell'apparecchio nerveomuscolare sono: *iperestesia neuro-muscolare* generalizzata: l'infermo reagisce vivamente con lamenti e con forti contrazioni dei muscoli mimici ad ogni pressione o toccamento; la *pressione alla nuca* è ugualmente dolente, come la pressione nelle altre parti del corpo; però non v'è rigidità ed il capo può essere mosso facilmente in tutte le direzioni.

Aumento notevole dei riflessi rotulei; non si provoca clono del piede; non si provocano nemmeno i riflessi tendinei superiori.

Aumento dei riflessi cutanei plantare e cremasterico; pupille uguali, in media dilatazione, bene reagenti alla luce.

Non si constata ipertonia nei muscoli degli arti; è assente il segno di Kernig. Un fenomeno degno di essere qui ricordato è il seguente: avendo l'infermo gli arti distesi e battendo col margine ulnare della mano sul tendine rotuleo di un lato si provocava la flessione della gamba e della coscia dell'altro lato e viceversa (*riflesso crociato*).

Questo fenemeno fu da noi controllato spessissime volte e lo riscontrammo per qualche ora costante. Quanto alla eccitazione indotta percuotendo sul decorso dei nervi della faccia, si riesciva a provocare facilmente la contrazione dei diversi muscoli mimici, e si verificava lo stesso fenomeno che si verifica nella tetania.

L'esame obbiettivo degli organi del torace e dell'addome diede: apparato respiratorio, nulla di abnorme; cuore nei confini normali, toni deboli; l'addome era un poco teso, non si riesciva a palpare la milza, però questa alla percussione si stabiliva essere ingrandiia.

Praticato l'esame del sangue a fresco sopra tre preparati *non si riscontrarono parassiti della malaria.*

Nelle urine non si conteneva albume.

Sospettammo una perniciosa malarica (le notizie anamnestiche ci mancavano del tutto e quelle da noi riferite furono raccolte solo alcuni giorni dopo) e formulato tale sospetto iniettammo chinina (grammi due) per via ipodermica; nel contempo però si allestirono preparati di sangue colorati e ad una ricerca più attenta e prolungata sopra parecchi preparati si riscontrò reperto parassitario scarsissimo, consistente in qualche anello endoglobulare di terzana maligna ed in un gamete semilunare.

20 novembre. L'infermo si è mantenuto sempre afebbrile; è in condizioni migliori di ieri a sera; è un poco più sveglio e cosciente; però parla molto a stento ed ha tremori grossolani della lingua e delle labbra. Persiste l'esagerazione dei riflessi rotulei; non altri speciali disturbi. Si somministrano due grammi di chinina per via ipodermica.

Nei giorni consecutivi e sino al 1° dicembre l'infermo andò sempre migliorando; solo preesistevano tremori grossolani della lingua e delle labbra e l'udito era di parecchio ottuso. Non si smise mai dal somministrargli chinina, da tre grammi ad un grammo e mezzo al giorno.

Il 1° dicembre l'infermo cominciò ad accusare cefalea intensa; poi verso le ore 15 mentre defecava fu colto all'improvviso da vertigini e cadde per terra. In uno stato di quasi completa incoscienza stette diversi minuti, poi si riebbe e da solo potè tornare a letto. Subito dopo ebbe accesso di febbre a 38.8.

Il giorno dopo di nuovo cefalea e nuovo attacco vertiginoso identico al precedente e sopravvenuto mentre l'infermo stava fermo in piedi.

Fu continuata la chinizzazione, e tali disturbi più non si ripetettero sino al 22 dicembre, epoca in cui l'infermo potè abbandonare l'ospedale in discrete condizioni e senza che fosse residuato alcun disturbo obbiettivo.

OSSERVAZIONE IV. — *Perniciosa cardialgica enterorragica.*

M... G... di anni 36, fabbro febbraio; bevitore di vino; nega malattie veneree. È stato sempre bene sino al 1898; in tale anno fu riformato dal servizio militare perchè emise dalla bocca (non si sa bene se col vomito o con la tosse) quantità abbondante di sangue. Tale emissione di sangue si ripetette per tre volte, ad intervallo di qualche mese. In quell'epoca accusò sofferenze dolorifiche, non intense, e riferite allo stomaco. Non ebbe tosse, non febbre, non sudori notturni. Per le perdite abbondanti di sangue si debilitò moltissimo, ma poi a mano a mano si andò riavendo, sino a riacquistare lo stato di anteriore benessere.

Nel settembre ed ottobre di quest'anno frequentò la campagna romana (sotto Bracciano) e contrasse le febbri; queste al primo insorgere furono alte (sino a 41°) e si accompagnarono costantemente a vomito.

Fu ricoverato una prima volta all'ospedale di Santo Spirito verso il 15 ottobre; gli fu iniettato chinino sotto cute; la febbre cadde e l'infermo volle escire dall'ospedale solo dopo 5 giorni di degenza. Però dopo circa 20 giorni le febbri riapparvero, questa volta con disturbi gastrici ancora più accentuati (nausea, vomito, ambascia e dolore epigastrico) e stato d'agitazione.

A casa stette 4 giorni e prese dosi insufficienti di chinino; il 15 novembre infine si decise a ricorrere all'ospedale per lo stato di salute che si era andato aggravando sempre più e per i salienti disturbi subiettivi.

Appena giunto all'ospedale l'infermo, oltre il vomito persistente biliare, emise per il retto in due volte abbondante quantità di sangue rosso (circa 1 litro e $^1/_4$).

Fu trasportato nella nostra corsìa verso le ore 15 del 15 novembre:

Notammo: Condizioni generali gravi; volto scuro; occhiaie incavate; stato d'ambascia; voce abbassata.

L'infermo dice di sentirsi molto male, di sentirsi morire; accusa un dolore all'epigastrio, indefinibile; ha sete vivissima; conati al vomito.

Il polso è filiforme, appena percettibile; le pupille in media dilatazione.

Si palpa tumore di milza e di fegato; l'addome è trattabile, e solo si provoca dolore discreto alla pressione all'epigastrio.

Esame del sangue su parecchi preparati (a fresco): *Pigmento abbondante libero; leucociti pigmentati; amebe di terzana grave non pigmentate, grandi $^1/_4$ di globulo rosso. scarse. Discreto grado di leucocitosi di polinucleati.*

Accertata la diagnosi s'inietta subito un grammo di soluzione d'idroclorato di chinina nelle vene; uno o due minuti dopo praticata l'iniezione si ha stato fugace di collasso a cui si ripara ricorrendo ad iniezioni di etere; poi si prescrivono iniezioni eccitanti di caffeina ed olio canforato ogni tre ore; iniezioni di chinina 1 gr. ogni tre ore sino alla mezzanotte.

Ore 18. Temperatura 37.1: l'infermo sta calmo, immobile, assonnato e suda profusamente.

16 novembre. Ore 9. L'infermo è stato ed è tuttora apiretico; durante la notte ha avuto vomito, ora il vomito è cessato.

Le condizioni generali sono piuttosto buone; il polso è a pressione discreta, ritmico, di frequenza 84. Durante la giornata s'iniettano due grammi e mezzo di chinina.

17 novembre. Ore 9. Apiressia. Condizioni generali buone; l'infermo accusa sofferenze gastriche mal definite ed ha eruttazioni frequenti. Si prescrive chinina per via ipodermica grammi tre, da iniettarsi ad intervalli di 6 ore.

18 novembre. Apiressia. L'infermo si sente molto prostrato; ha intontimento e ronzìo alle orecchie; non altri speciali disturbi. Si somministra in una sola volta due grammi di chinina per bocca e in soluzione acquosa.

19 novembre. Ore 8. L'infermo ha passato la notte bene; stamani però è agitato, smanioso, ambasciato; accusa brivido intenso di freddo e sete vivissima; è livido in volto. La temperatura da normale è ascesa subito a 39°.3, poi alle 12 a 40°.7; lo stato di agitazione, di smania, di subdelirio dura diverse ore; accusa inoltre sofferenze gastriche mal definite, nausea, ed ha conati al vomito ed eruttazioni frequenti.

S'iniettano due grammi di chinina per via ipodermica al mattino e due grammi nel pomeriggio; si ricorre inoltre alla caffeina, all'olio canforato per sostenere le forze del cuore ed alla morfina per sedare lo stato di ambascia e di estrema eccitazione. La febbre declinò e poi intermise verso sera.

20 novembre. Notte passata per lo più insonne. Sofferenze vaghe all'epigastrio; durante la notte vomito. Le condizioni generali però sono migliori.

Si somministra 3 grammi di chinina per bocca, un grammo ogni 8 ore.

Nei giorni consecutivi ogni disturbo andò scomparendo e l'infermo a mano a mano cominciò a ristabilirsi. La cura specifica fu continuata ininterrottamente ed intensa sino a somministrare negli ultimi giorni un grammo di alcaloide.

L'infermo escì dall'ospedale il 3 dicembre 1903 in discrete condizioni e guarito degli attacchi febbrili.

Le storie particolareggiate che abbiamo riferito ci invitano a diverse considerazioni che tenteremo di esporre qui brevemente.

Prima di ogni altro questi quattro casi d'infezione malarica perniciosa si sono verificati tutti alla fine di novembre e quasi sullo scorcio dell'anno epidemico. Tale fatto non è la regola, poichè è precisamente nell'agosto e nel settembre che le dette forme sono più frequenti, laddove alla fine di novembre e nel dicembre diventano sempre più rare. Ma sebbene ciò sia esatto in linea generale, tali infezioni gravi possono occorrere, e talora per speciali condizioni dell'ambiente, pur con non minor rarità nei detti mesi, e ciò deve ricordare il medico per non commettere un errore di diagnosi, fidandosi troppo del fatto della scarsa frequenza delle forme perniciose nell'autunno inoltrato o nell'inverno iniziato.

In tutti e quattro i nostri infermi si trattava d'infezione estiva recidiva contratta solo qualche mese prima e due di essi avevano sofferto di febbri malariche negli anni antecedenti, mentre gli altri due n'erano stati completamente liberi prima dell'anno in corso.

I pazienti, oltrechè fiaccati ed anemizzati dagli attacchi antecedenti di febbre, erano anche debilitati per altre cause (in tre alcoolismo, nel quarto focolaio di tubercolosi polmonare), fatto il quale c'insegna che se il parassita della cosidetta infezione estivo-autunnale ha alto potere in sè di offendere gravemente l'organismo umano, pure tutte quelle cause che affievoliscono la resistenza individuale sono coefficienti non trascurabili nella genesi degli attacchi perniciosi. Per quel che riguarda poi le diverse sindromi o meglio la comitanza degli accessi, noi abbiamo qui elementi per riaffermare il concetto della *perniciosità individua*, così bene espresso molti anni or sono dal nostro Maestro nella sua lezione clinica: *Sulla perniciosità*.

Nell'osservazione quarta si tratta appunto di un infermo il quale avea sofferto qualche anno prima e all'infuori dell'infezione malarica di vomito di sangue e dolori all'epigastrio: ebbene l'accesso pernicioso è caratterizzato da vomito, dolori violenti all'epigastrio, abbondante enterorragia. Qui la *ragione individua* di Baccelli non potrebb'essere più manifesta.

Ed ancora manifesta è nell'osservazione terza (perniciosa a sindrome meningeo-vertiginosa) in cui si ha malattia dell'orecchio preceduta molt'anni innanzi e sindrome vertiginosa in correlazione con l'attacco malarico grave.

Dunque si deve affermare con Baccelli: « *la resistenza per qualsiasi ragione minorata in toto rendere i soggetti più proni alla trista influenza e disporli a febbricitare; la debolezza speciale di un organo o di un apparato, rendere gli apparati e gli organi più espòsti al colpo della potenza nociva* ».

Quanto al reperto del sangue periferico dalle nostre osservazioni risulta che in tutti e quattro i nostri infermi il reperto fu positivo ma scarso; anzi nel quarto caso l'esame a fresco del sangue periferico ampiamente e diligentemente eseguito non mostrò alcun parassita, e solo con l'esame colorato si potè scoprire, dopo lunga ricerca, qualche rarissimo anello appartenente alle forme estive ed un gamete semilunare.

In tutti e quattro i nostri casi noi non trovammo alcuna di quelle forme di parassita con blocchetto centrale di pigmento, alterazione qualitativa questa a cui Marchiafava e Bignami accordano la nota importanza diagnostica nei riguardi delle forme perniciose.

La scarsezza del reperto parassitario, nei rispetti della diagnosi dell'infezione, malarica perniciosa ha un valore pratico non indifferente, poichè talune volte il concetto che ogni perniciosa comporti un reperto parassitario positivo e abbondante nel sangue periferico può trarre in inganno e si possono commettere errori diagnostici che riuscirebbero certamente fatali al malato. Noi ci gioviamo sempre del criterio del reperto positivo del sangue; ma talune volte il reperto scarsissimo ed anche temporaneamente negativo non ci fa escludere la malaria, nè ci dà una guida sicura per giudicare della gravità dell'infezione. Difatti nei casi nostri la gravità del giudizio prognostico ed in parte anche il giudizio diagnostico si basavano su altri segni e su altri criteri che non sul semplice reperto del sangue positivo o negativo che fosse.

Quanto alla sintomatologia ecco quello che possiamo dire: nella prima osservazione (perniciosa soporosa) oltre lo stato di sopore, che dava l'impronta clinica al caso, noi constatammo segni di paresi a carico del facciale inferiore di destra ed una tonicità diminuita nell'arto superiore dello stesso lato rispetto all'arto del lato opposto; un accenno cioè ad una sindrome nervosa ancora più determinata e che si potrebbe con diritto denominare *perniciosa monoplegica.*

Nel secondo caso (*perniciosa a sindrome meningea*) gli accidenti perniciosi si erano andati mano a mano stabilendo sino a raggiungere quello stato di gravità da noi constatato. Infatti dall'anamnesi raccolta risultava che da circa una settimana l'infermo era colto da accessi quotidiani di febbre, accessi che s'accompagnavano a sonnolenza e ad ottusità del sensorio, e tali disturbi duravano quasi tutto il giorno, mentre alla sera, con un sudore profuso, coincideva il ritorno allo stato di coscienza e di ragione. Lo stato obbiettivo, caratterizzante la sindrome meningea, si può così riassumere: stato grave d'incoscienza; l'infermo non risponde alle domande che gli si rivolgono, non mostra la lingua, non disserra le mascelle, rifiuta ogni cibo; sta rannicchiato nel letto e sotto le coltri; si mostra iperestesico ad ogni toccamento e specie reagisce quando gli si palpa la nuca; le pupille sono miotiche; i riflessi patellari esagerati; il ventre avvallato; si ha vomito, polso piccolo e frequente, temperatura a 39°. La sindrome meningea non poteva essere più netta e determinata ed innanzi ad un caso di simil fatta si capisce quanto grave deve essere l'imbarazzo del medico, tanto più trattandosi di una infezione che non ammette dilazioni terapeutiche. Ci è parso quindi degna del massimo interesse pratico la pubblicazione di questa immagine

clinica di perniciosa di non facile diagnosi, che non aveva neppure il conforto di un abbondante reperto parassitario nel sangue tratto dai vasi periferici.

Nel terzo caso (perniciosa a sindrome cerebrale complessa meningeo-vertiginosa) si poterono cogliere i segni di un'indubbia irritazione cortico-spinale, insieme con altri disturbi che specificheremo e discuteremo.

Lo stato obbiettivo di questo infermo si può così riassumere: stato di stupore sino all'incoscienza con momenti di lucido intervallo; contrazioni spasmodiche dei muscoli mimici, sia spontanee che provocate da menomi eccitamenti; tremore grossolano delle labbra e della lingua; iperestesia neuro-muscolare generalizzata; nuca fortemente dolente; aumento notevole dei riflessi rotulei; riflesso rotuleo crociato; aumento dei riflessi cutanei, plantare e cremasterico.

A tale sindrome cerebrale prevalentemente meningea, vanno congiunti tre altri disturbi i quali si verificarono ad ogni singolo attacco di febbri e si osservarono ancora durante la degenza dell'infermo nella nostra corsia: la *cefalea*, il *vomito*, le *vertigini*.

Non parleremo dei primi due, perchè sono segni molto comuni nella malaria e specie nella malaria grave; però considerati insieme con la vertigine circostanziano e completano tale ultimo disturbo, il quale rappresenta evenienza rarissima nella malaria. Difatti la maggior parte degli autori ed anche quelli i quali più estesamente si sono occupati dell'argomento, non parlano di vertigini e di fenomeni vertiginosi nella malaria.

Il Ferreri in una sua memoria sulle lesioni dell'orecchio nella malaria, è il primo che parla di *vertigine labirintica da malaria*; e ne riferisce due casi che sono stati riportati anche nel recente trattato sull'infezione malarica di Marchiafava e Bignami.

In un primo caso si trattava di un individuo, malarico recidivo, il quale nell'ultimo periodo di malattia, durato circa quattro mesi, cominciò ad accusare, prima dell'inizio di ogni accesso febbrile, senso di sbalordimento e zufolio agli orecchi; a tali disturbi seguiva violenta vertigine e conati al vomito: la vertigine era tale che il malato si sentiva come lanciato verso terra e avrebbe corso pericolo di cadere, se al primo sintoma non si fosse coricato. Col sopraggiungere del brivido febbrile la vertigine cessava, lasciando il malato in uno stato di sbalordimento. Il malato guarì in un mese circa, con la cura specifica.

Il secondo caso riguardava un cacciatore il quale aveva avuto due accessi di perniciosa e dopo aver patito varie volte di disturbi auricolari non molto gravi, nell'ottobre 1889, dopo un accesso febbrile fu preso da sbalordimento e zufolio alle orecchie e quindi da vertigine così violenta che cadde a terra, ferendosi alla faccia e alla spalla destra. Ciò si ripetè per tre volte nel corso di dieci giorni; il malato consultò un medico e questi accertò la diagnosi di malaria col reperto positivo del sangue (parassiti di terzana maligna). Quanto alla funzione uditiva in questo individuo si aveva diminuzione dell'udito, specie a destra e paracusie bilaterali. La guarigione con la cura specifica si ottenne in due mesi.

Il nostro caso è molto simile a quest'ultimo descritto; e cioè si trattava di

un individuo il quale avea sofferto di tre attacchi consecutivi di malaria grave, due de' quali con sintomi perniciosi. Ognuno di questi attacchi si era iniziato con cefalea intensa, vomito, giramenti di testa, ottusità dell'udito. Fu ricoverato nel nostro reparto al terzo attacco con sintomi irritativi cortico spinali e in uno stato di quasi abolita coscienza.

Curato energicamente, i disturbi nervosi regredirono con una certa rapidità; residuò però una diminuzione forte dell'udito, tanto che i primi giorni non fu possibile raccogliere notizie anamnestiche precise e si sospettò che fosse sordo. Dopo una degenza all'ospedale di più di venti giorni e quando ogni pericolo era scongiurato, l'infermo, un pomeriggio, mentre era in piedi, fu colto da un vero accesso vertiginoso: cioè avvertì un senso forte ed improvviso di capogiro, e per tale capogiro cadde pesantemente al suolo, perdendo la coscienza. In tale stato d'incoscienza si mantenne un brevissimo tempo (non più di un minuto); poi riacquistò i sensi e si ripristinò ogni funzione psichica e motoria. Tornato a letto, accusò cefalea intensa, ebbe vomito e a tali disturbi sussegui, preceduta da brivido leggero, la febbre. Intanto l'ottusità dell'udito, che si era andata lentamente e progressivamente dileguando, si ristabilì intensa.

All'indomani del giorno successivo la febbre era già caduta; durante la giornata fu somministrato un grammo di chinino; però nel pomeriggio essendo l'infermo ancora in piedi e mentre beveva fu colto di nuovo dall'accesso vertiginoso, che seguì secondo le modalità già dette e fu accompagnato dalla cefalea, dal vomito, dalla febbre.

Dosi più generose di chinino troncarono la febbre e le vertigini più non si ripetettero.

Ora tale nostro caso si presta ad una breve discussione.

In primo luogo la vertigine si doveva imputare all'accesso malarico o non piuttosto ad altri fattori o ad altre cagioni?

E ammessa come dimostrata la origine malarica, si trattava di una vera vertigine labirintica ovvero di una vertigine legata a disordini tossici o vascolari altrove localizzati che non nel labirinto?

Già fin d'ora possiamo dire che se alla prima domanda una risposta è possibile, la seconda sconfina un po' dai limiti delle nostre cognizioni sul meccanismo patogenetico della vertigine ed ancora sorpassa i confini propostici in questo breve lavoro.

Ora, rispondendo al primo quesito, come provare che nel caso nostro si trattava di vertigine legata al processo malarico?

Tre ipotesi si affacciano alla nostra mente come le più probabili e come quelle che devono essere qui discusse. E cioè:

a) o gli accessi vertiginosi erano dipendenti dalla chinina;

b) o erano dipendenti da lesione antica dell'orecchio, poichè nell'anamnesi dell' infermo esisteva una malattia dell'orecchio (scolo purulento) sofferta nell'età infantile;

c) o infine erano legati direttamente alla malaria.

All'infuori di queste ipotesi non se ne possono affacciare altre, poichè nel

nostro infermo mancava ogni altro sintoma o disturbo, che potesse far riportare la vertigine a cagioni diverse dalle sopracitate.

Neppure meritevole di menzione crediamo la possibilità che la vertigine potesse esser di natura epilettica, sebbene gli attacchi vertiginosi del nostro infermo fossero seguiti da incoscienza, che era però di breve durata. L'assoluta mancanza negli antecedenti morbosi del malato di tali accessi o di altre manifestazioni cliniche sospette, l'assenza di ogni fatto convulsivo che per quanto in miniatura, secondo Feré, non manca mai in vertigini di tal genere, il ricordo preciso conservato dall'infermo della sensazione provata, il difetto di ogni aura precedente e d'ogni altro sintoma concomitante erano criteri troppo persuasivi per condurci senz'altro all'esclusione suddetta.

Che le vertigini possano esser dovute alla chinina è già noto; e appunto gli autori riferiscono che tale alcaloide dà vertigine auditiva in rapporto con la congestione labirintica. Ma nel nostro caso si può quasi escludere che la chinina sia stata la provocatrice degli accessi vertiginosi, per il semplice fatto che l'insistere nella cura, intensificandola, ebbe in seguito la cessazione del disturbo.

Difficile riesce invece di escludere la seconda ipotesi, cioè che la vertigine sia in rapporto con un'antica lesione dell'orecchio e che nel nostro caso si tratti unicamente di una vertigine *ab aure laeso*, indipendentemente dall'accesso malarico. Infatti, nell'anamnesi dell'infermo, come già abbiamo detto, noi potemmo mettere in rilievo un'affezione, preceduta da molti anni, dell'orecchio (scolo purulento); però tale notizia anamnestica non la potemmo circostanziare con più precisi particolari, poichè l'infermo mal ricordava, nè la sussidiammo con un esame otoscopico, che avrebbe in qualche modo risolto il dubbio, perchè l'infermo volle abbandonare la nostra corsia prima che le indagini obbiettive si fossero espletate. Però se è vero che l'affezione preceduta dell'orecchio non può assolutamente escludere l'ipotesi di una vertigine *ab aure laeso*, non è men vero che queste vertigini non erano mai sopravvenute prima dell'infezione malarica; che esse insorsero unicamente in rapporto con l'insorgenza degli accessi febbrili, che cessavano con l'iniziarsi della febbre, come accadeva appunto in quel cacciatore di cui più avanti discorremmo, che infine la cura specifica antimalarica troncò gli accessi di febbre ed insieme gli accessi vertiginosi.

Dunque se l'antica affezione dell'orecchio non si può assolutamente escludere, ad essa noi attribuiamo soltanto importanza come causa predisponente, mentre riteniamo la malaria come la vera causa efficiente degli attacchi vertiginosi.

Discutiamo ora brevemente se si debba ritenere la vertigine di origine labirintica o non piuttosto di altra natura.

Intanto la patogenesi della vertigine nella malaria è legata alla patogenesi dei diversi disturbi e delle diverse complicanze nervose nella infezione in parola. V'è una teoria tossica, una teoria meccanica, una teoria vascolare, ecc.; noi considereremo soltanto la tossica e la vascolare, perchè a quest'ultima si possono riferire quasi tutte le altre teorie enunciate.

Ora se accettiamo unicamente la teoria tossica, mal sapremmo comprendere la origine labirintica della vertigine, a meno che non si voglia ammettere che la in-

fluenza tossica si eserciti solo sulle fibre dell'acustico e sulle sue terminazioni nervose; invece la teoria vascolare e più specialmente quella parte di essa che invoca come substrato di taluni disturbi nervosi i rapidi cangiamenti circolatori, sia d'ordine congestizio che d'ordine anemico, spiegherebbe più agevolmente la localizzazione del disturbo nei canali semicircolari e la vertigine che ne proverrebbe.

Nel nostro caso si può esser propensi ad ammettere l'origine labirintica della vertigine per il fatto che assieme con questa si sono verificati disturbi dell'udito e specie un forte ottundimento di tale senso; mentre non si sono avuti altri disturbi a carico degli altri sensi, o fenomeni da mettersi in rapporto a speciale localizzazione intracerebrale (nel bulbo, nel cervelletto, ecc.) che potessero appunto confermare una ipotesi diversa dalla suddetta.

Per concludere possiamo dire che nel nostro infermo si trattava di vertigine labirintica da probabile disturbo circolatorio labirintico, e legata ai singoli accessi di febbre malarica.

Infine diciamo brevemente del quarto caso (perniciosa cardialgica-enterorragica). In tale osservazione il quadro clinico si assomigliava a quello di una grave sindrome addominale e come talora si verifica nella perforazione dello stomaco.

Si aveva: condizioni generali gravi, stato di forte ambascia, volto scuro, occhiaie incavate, voce fioca, polso filiforme appena percettibile, vomito e sete vivissima. L'infermo diceva di sentirsi molto male, di sentirsi morire, ed accusava un dolore all'epigastrio indefinibile. Il vomito era biliare; durante tali sofferenze il malato aveva scarica abbondantissima di sangue per il retto (circa un litro e 1/4). Tale quadro si ripetè, senza la enterorragia, a qualche giorno di distanza per una recidiva delle febbri.

Dunque perniciosa cardialgica ed enterorragica gravissima.

Il sintoma febbre nei nostri casi si è comportato variamente e cioè:

nel primo pernicioso temperatura normale;

nel secondo caso febbre a 39°;

nel terzo e quarto caso temperatura normale; in quest'ultimo però il secondo attacco pernicioso cardialgico si accompagnò a febbre elevata (40°. 7); il comportamento della temperatura nelle nostre osservazioni non si discosta da quello comune descritto nelle febbri perniciose.

***

Ed ora prima di terminare poche considerazioni sulla cura.

In tre casi, stante la gravezza dei sintomi e l'imminenza del pericolo, noi non esitammo a ricorrere alle iniezioni endovenose di chinina, sussidio questo eroico ed efficacissimo.

In una forma perniciosa noi ci troviamo dinanzi ad individui, i cui poteri vitali sono ridotti alla minima espressione; ci troviamo di fronte ad un virus potente ed ostinato, talora di fronte a colonie molteplici di parassiti che non hanno più nè ritmo nè ordine di sporulazione. In questi casi l'intervento tera-

peutico s'impone, non pronto ma immediato; e l'intervento deve esser tale da porci al disopra di quelle circostanze che possono in qualsiasi modo impedire o ritardare l'assorbimento dell'alcaloide specifico. Ora la via endovenosa, escogitata dal Baccelli, è l'unica che risponda a tale indicazione.

I tre nostri infermi curati colle iniezioni endovenose tutti guarirono dell'attacco pernicioso; però in uno, stremato dalla violenza del male e da un' altra infezione (la tubercolosi) che covava sorda nel suo organismo, comparvero dopo declinato l'accesso i segni di una grave affezione bronco-polmonare e per questa complicanza morì.

Accanto alle iniezioni endovenose, le quali erano necessarie per adempiere alla indicazione del momento, noi usammo la chinina per via ipodermica ed a dosi generose: tre o quattro grammi al giorno. Per tale uso di chinina non avemmo a dolerci, poichè non si verificò disturbo alcuno in nessuno dei nostri infermi; e riteniamo necessario che in ogni caso d'infezione malarica perniciosa si debba insistere a lungo nella somministrazione di alte dosi di chinina.

Ciò, oltre dalla lunga esperienza personale si deduce anche dalla storia del nostro quarto infermo. In questi, per una deviazione dalle comuni norme terapeutiche, da noi stabilite al quarto giorno, dopo l'accesso pernicioso, furono somministrati soltanto due grammi di chinina in soluzione acquosa e in una sola volta.

Ebbene, all'indomani l'infermo fu colto da un nuovo e grave attacco cardialgico al quale si rimediò iniettando in diverse volte quattro grammi d' idroclorato di chinina in soluzione, il primo nelle vene e gli altri tre sottocute.

Ora in questo caso il ripetersi dell'attacco si ebbe in parte per la quantità di alcaloide somministrata, per noi insufficiente e in parte per il modo di somministrazione (in una sola volta).

Nell'infezione malarica in genere, ma specie nelle *forme perniciose, la chinina dev'esser somministrata ad intervalli di tempo non molto lontani* (al massimo 6-8 ore), *e in dosi sufficienti* (gm. 0.50 ad 1 per volta per iniezione).

La cura poi dev'essere prolungata per molti giorni e ad essa si devono associare tutti quei sussidii che il caso in ispecie potrà ritenere indicati (iniezioni eccitanti, ipodermoclisi, revulsivi, ecc., ecc.).

A tali conclusioni giungiamo dopo la breve analisi fatta dei quattro casi di infezione malarica perniciosa che abbiamo riferiti.

II.

Sul restringimento pupillare, che si osserva ai movimenti laterali dei bulbi, nell'occhio che va all'interno.

Dott. ALESSANDRO MARINA
libero docente di nevrologia alla Regia Università di Roma.

In un lavoro pubblicato ultimamente rivolsi l'attenzione sulla reazione pupillare alla convergenza (1) e partii per le ricerche dall'opinione, comunemente accettata, che il restringimento della pupilla nei movimenti di convergenza sia un movimento concomitante con la innervazione dei retti mediali (interni).

Prima di tutto mi chiesi : che cosa si ammette con questa ipotesi? Con ciò si ammette che un impulso della volontà, partente dalla corteccia cerebrale, eccitì all'innervazione il centro della convergenza, che, o la eccitazione prima, o una secondaria, che parta da questi centri o da un centro per la convergenza, si dirami per vie fisse al centro pupillare e produca contemporaneamente, o quasi, la contrazione dei due retti mediali e delle pupille.

La contrazione della pupilla alla convergenza sarebbe dunque, secondo questa ipotesi, unita all'innervazione del centro dei due retti mediali o di quello della convergenza, tanto è vero che l'innervazione di nessun altro muscolo produce costantemente un restringimento delle pupille. Se ciò è giusto, pensai, eliminando il retto mediale, non dovrebbe più avvenire una reazione pupillare alla convergenza; per provar ciò, rendendo sempre possibile la convergenza, non c'era che un mezzo: trapiantare in luogo del mediale un altro muscolo oculare e in luogo di questo trapiantare il mediale escisso.

Il mio collega carissimo, il compianto dott. Cofler, eseguì questa difficile operazione in sette scimmie, e dalle comuni osservazioni fatte, abbiamo potuto stabilire, che qualunque sia il muscolo trapiantato nel luogo del mediale, quando l'occhio va all'interno, avviene un restringimento pupillare, non solo, ma esso restringimento avviene anche se, per eccitazione elettrica del muscolo mediale, l'occhio è spostato all'interno e perfino se lo si porta all'interno con una pinzetta.

Con ciò era dimostrato che il fenomeno pupillare alla convergenza non è un fenomeno concomitante (nel senso comunemente dato) con la innervazione dei due retti mediali, non è un fenomeno che avvenga per l'azione dei centri dell'oculomotore o di altri muscoli.

Eliminati come causa i centri mesencefalici dei muscoli oculari, eliminati i centri dilatatori, restava da esaminarsi la ipotesi se la contrazione pupillare nella convergenza fosse dovuta ad una causa endoorbitale, poichè una endobulbare, per ricerche fatte, era esclusa.

Difatti i nervi ciliari brevi, costrittori della pupilla, penetrano nella sclera

(1) MARINA. *Ricerche sperimentali sul restringimento della pupilla alla convergenza e sui movimenti laterali ed alla convergenza dei bulbi.* Annali di nevrologia, 1902, pag. 543.

precipuamente all'esterno del nervo ottico, sicchè nel roteare del bulbo verso l'interno, questi possono subire uno stiramento e quindi una irritazione, manifestantesi nel restringimento pupillare. Con questa ipotesi si spiegherebbe, perchè la pupilla si restringe ogni volta che il bulbo va all'interno, sia per contrazione del retto mediale, o di un muscolo trapiantato in sua vece, sia per la eccitazione elettrica del mediale, sia per la trazione meccanica del bulbo verso l'interno.

Se non che un fatto parlava contro, cioè, che nei movimenti laterali dei bulbi verso destra o sinistra, la pupilla dell'occhio che va all'interno non si restringe, sebbene anche in questo caso i ciliari brevi debbano subire una trazione. Anche questa ipotesi cozzava dunque contro fatti.

Sarebbe rimasta la supposizione, che il restringimento pupillare alla convergenza sia un fenomeno dovuto all'innervazione volontaria, cioè all'eccitazione di un centro corticale per i movimenti laterali, e questa ipotesi, che allora non esaminai, la esamino ora, perchè emessa da Lodato in un suo recente pregevolissimo lavoro (1).

Egli dice: « Era evidente nel nostro caso, che la pupilla non si restringeva all'accomodazione e che invece si restringeva quando interveniva non un movimento di convergenza — che era del tutto abolito — ma il solo impulso corticale alla convergenza. Questa circostanza ci fa pensare all'esistenza di un'associazione centrale tra convergenza e movimento pupillare, residente sopra i nuclei del III paio, probabilmente nella corteccia; così soltanto, io credo, può spiegarsi il fatto che, malgrado l'assoluta immobilità dei bulbi oculari, dovuta a lesione anatomica o funzionale dei nuclei dei muscoli estrinseci dell'occhio, avveniva un restringimento delle pupille nella fissazione d'un oggetto vicino.

« Questa ipotesi è confortata dalle classiche ricerche di Munk, Schäfer, Obregia, secondo le quali la sfera visiva sarebbe un centro pei movimenti oculari, nonchè dalle altre non meno interessanti di Bechterew, Piltz e di Angelucci, le quali dimostrano che nei mammiferi la eccitazione d'un determinato punto della corteccia occipitale provoca il restringimento ».

Anch'io ho avuto occasione di osservare in un caso di oftalmoplegia esteriore, e ciò parecchi anni or sono, un lieve restringimento pupillare nei tentativi di convergenza, ed anch'io pensai, come Lodato, ad un nesso tra un centro corticale dei movimenti di convergenza ed uno per lo sfintere dell'iride, tanto più che una influenza dell'attività corticale sulla pupilla esiste, poichè sappiamo dagli esperimenti di Haab, che la rappresentazione mentale dell'immagine luminosa può produrre un restringimento pupillare.

Però, ammesso che i risultati degli esperimenti fatti su animali possano senz'altro essere adattati all'uomo, come si spiega il fatto del restringimento pupillare se si fa contrarre il muscolo mediale con la eccitazione elettrica? Che se Lodato dice: « non si può escludere la propagazione dell'eccitazione ai nervi ciliari », devo osservare che la eccitazione era strettamente localizzata al muscolo e che i nervi ciliari brevi s'impiantano nella sclera precipuamente all'esterno del nervo ottico, dunque ben distanti dal retto mediale; anzi, se ci fosse stata propagazione dell'eccitazione elettrica, questa avrebbe dovuto colpire i ciliari lunghi più vicini, perchè s'impiantano più all'interno, e produrre una dilatazione pupillare.

(1) Lodato. *Contributo alla casistica della malattia di Erb*, ecc. Archivio di oftalmologia, 1903.

Noto poi, che avveniva un restringimento pupillare anche con la sola trazione meccanica del bulbo verso l'interno, quindi senza eccitazioni elettriche di sorta. Per questi due fatti non esaminai allora l'ipotesi dell'origine corticale del fenomeno e invece di cercare la spiegazione continuai le ricerche nell'uomo.

E potei accertare che la reazione pupillare all'accomodazione è indipendente da quella della convergenza, che tanto l'una come l'altra possono, in certi casi speciali, avvenire in un occhio consensualmente dall'altro, e che dopo l'atropinizzazione, l'ultimo fenomeno che scomparisce ed il primo che riappare è la reazione alla convergenza. Di più accertai un fatto nuovo, cioè, che in qualche caso la pupilla dell'occhio che va all'interno, si restringe anche nei movimenti laterali dei bulbi, fenomeno che, dalle mie ricerche, non fu ancora da nessuno accennato.

Le osservazioni furono fatte da me insieme al mio assistente dott. Cofler jun. e poi controllate dall'oculista dott. Oblath, il quale ebbe la gentilezza di completare l'esame specialistico e che per ciò vivamente ringrazio.

Il primo ammalato nel quale mi occorse di osservare il fenomeno accennato era affetto da paralisi di più nervi cranici di sinistra, per ferita d'arma da fuoco. La palla di revolver si era con tutta probabilità conficcata nel mastoide sinistro ledendo nel tragitto il facciale e in parte l'acustico. Probabilmente dovute a frattura della base, si ebbero lesioni dell'ipoglosso, dell'accessorio e dell'oculomotore a sinistra. I muscoli innervati da questo ripresero in breve tempo la loro attività, rimanendo però alla luce una rigidità della pupilla (pupilla d. 5 mm., pup. sin. 4 mm.), che si allargava all'azione della cocaina e si restringeva a quella della eserina. Le reazioni di convergenza e di accomodazione erano buone ed avvenivano anche per via consensuale dall'altro occhio normale. *Nei movimenti laterali verso destra la pupilla sinistra si restringeva, non così la destra nei movimenti verso sinistra.* Il caso fu illustrato dal dott. Cofler in una seduta della Società medica triestina, dove fu dimostrato ai colleghi anche il fenomeno pupillare suesposto.

Osservazione II. — V. G., 29 a., affetto da reumatismo articolare cronico. Lue pregressa.

V. = 1 con ogni singolo occhio. Non vi ha ipermetropia manifesta, accomodazione buona (Snellen 0.5). Senso cromatico difettoso. Fondo oculare normale. Pupille mobili per la luce diretta ed indiretta, per la convergenza e per l'accomodazione. *Restringimento della pupilla del bulbo che è all'interno nei movimenti laterali coniugati.*

Osservazione III. = P. M., 44 anni. Sclerosi disseminata.

V. = 1 con ogni singolo occhio. Occhio d. E, o. s. Iperm. manifesta + 0.5 D. Presbiopia + 1.0 D. Legge Parinaud N. 1.5. Senso cromatico, fondo oculare normali. Pup. sin. un po' più larga della destra. Reazione pupillare perfetta per la luce diretta ed indiretta, per la convergenza e per l'accomodazione. *Restringimento della pupilla del bulbo che è all'interno nei movimenti laterali coniugati.*

Osservazione IV. — B. A., 25 a. *Caput ostipum.*

V. = 1 Em. Illetterata. Fondo oculare normale. Reazione pupillare perfetta alla luce, alla convergenza ed alla accomodazione. *Restringimento della pupilla del bulbo che è all'interno nei movimenti laterali coniugati.* Quando l'occhio che è all'interno passa alla posizione di riposo, il dott. Oblath osservò dapprima un restringimento pupillare di brevissima durata, seguìto poi da allargamento. Questo restringimento passeggero non ho potuto accertarlo.

Osservazione V. — H. F., 36 a. Isterismo dopo trauma al capo?

V. o. sin. = 0.6 con + 1.0 D lente cil. asse orizz. V. = 1.

V. o. d. = 0.6 con + 1.0 D lente cil. asse obliquo V. = 0.8.

Astigmatismo ipermetropico bilaterale. Senso cromatico perfetto. Fondo oculare normale. Campo visivo ampio, non vi ha il restringimento successivo (Willbrand), nè l'inversione dei limiti per i colori rosso e bleu. Sensibilità della cute

palpebrale, della congiuntiva e della cornea normali. Fenomeni pupillari: Per la luce diretta restringimento normale ma di poca durata e tosto seguìto da movimenti ippiformi. Normali i fenomeni pupillari per la luce indiretta e per l'accomodazione. La convergenza è scarsa, tuttavia si osserva il restringimento delle pupille quando il malato fa lo sforzo di convergere. *Nei movimenti laterali dei bulbi v'è restringimento pupillare dell'occhio che è all'interno.*

Osservazione VI. — C. V., 57 a. Sclerosi dei cordoni posteriori, probabilmente per alcoolismo cronico.

V. = 1. Non vi è ipermetropia. Accomodazione, senso cromatico, fondo oculare normali. Pupille rotonde, eguali. Fenomeni pupillari perfetti per la luce diretta ed indiretta, per la convergenza ed accomodazione *Nei movimenti laterali dei bulbi restringimento pupillare dell'occhio che è all'interno.*

Gli esami furono eseguiti con tutte le cautele per evitare errori dovuti alla luce, ad una eventuale accomodazione o ad una speciale curvatura della cornea, sicchè i risultati sono certi.

Come si vede, non si tratta di un fenomeno dovuto a particolarità del fondo, o dei mezzi rifrangenti, nè legato a speciale affezione del sistema nervoso; chè, se nel primo caso per essere stato il fenomeno unilaterale e nell'occhio leso, si avrebbe potuto pensare ad un nesso tra il fenomeno e l'affezione dell'oculomotore, gli altri casi dimostrarono che ciò non è. Si tratta di un restringimento pupillare che dura finchè l'occhio resta all'interno, come nella convergenza.

Il fenomeno non è tanto raro, se in circa duecento malati lo osservai sei volte, ma non è così frequente, da togliere la difficoltà accennata, che si oppone ad ammettere come causa del restringimento pupillare alla convergenza lo stiramento dei nervi ciliari brevi. In ogni caso anche questo è un fenomeno pupillare del quale bisogna tener conto, perchè strettamente legato al fenomeno della convergenza.

Ritornando a questo, per spiegarlo con una origine corticale si dovrebbe ammettere in ogni emisfero un centro per i movimenti di convergenza dei due bulbi in unione con un centro pupillare dei due occhi, di più un centro per i movimenti laterali, che nella grande maggioranza dei casi non sarebbe in unione con questo centro pupillare, ma in qualche caso sì. Ora, se fu trovato negli animali un centro corticale per i movimenti laterali, uno per la convergenza è più che dubbio, non sarebbe possibile stabilirlo che per le scimmie, perchè solo questi animali veramente convergono, e le ricerche dovrebbero anche schiarire, se l'eccitazione del centro corticale di convergenza ecciti un centro pupillare corticale o uno subcorticale (nel largo senso della parola), e per quali vie. Come si vede, un intero programma di indagini da farsi.

Se poi veniamo all'uomo, le difficoltà crescono, poichè nelle migliaia di lesioni corticali osservate, dal lobo frontale sino al cuneo, non si potè accertare un centro per i movimenti laterali, meno che meno poi per la convergenza. Bisognerà poi spiegare come mai uno sfintere paralizzato per la luce, possa agire alla ipotetica eccitazione corticale attraverso vie efferenti lese. Bisognerà poi spiegare il meccanismo per il quale lo spostamento di un bulbo all'interno, sia per eccitazione elettrica, sia per trazione meccanica, produca nella scimmia una contrazione pupillare, nel qual caso il supposto meccanismo corticale è escluso.

Con ciò voglio solamente dimostrare che ogni e qualunque spiegazione del restringimento pupillare alla convergenza è ancora intempestivo, sta bene aver sempre davanti agli occhi il problema e tendere alla soluzione, ma per ciò si deve ancora studiare i fenomeni nell'uomo, con la scorta dei dati sperimentali.

Febbraio 1904.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Sulla mielite cronica cervicale nei vecchi

per il dott. ALESSIO NAZARI, settore.

Leyden nel 1892 affermava essere molto difficile il dare una esatta definizione di quello che noi dobbiamo intendere anatomicamente come mielite cronica, e una tale affermazione può essere ripetuta anche oggigiorno. Ciò dipende dal fatto che, classificando con Schmaus come mieliti croniche tutte quelle malattie del midollo spinale che, o si sviluppano lentamente fin da principio in quest'organo, o, essendo preceduto uno stato acuto, nel decorso ulteriore assumono un carattere cronico ma progressivo, e che presentano come reperto anatomico fondamentale la sclerosi o il rammollimento, si aggruppano forme morbose molto differenti fra loro.

Leyden e Goldscheider distinguono tre forme di mielite cronica:

1° la forma cerebro-spinale o sclerosi a placche;

2° la forma spinale;

3° la forma cerebrale.

Senza entrare nella questione se si tratti realmente di tre forme di uno stesso processo e limitandoci a considerare la seconda forma che rappresenterebbe la mielite cronica propriamente detta, nel percorrere la letteratura medica non si può a meno di rilevare la relativa scarsezza di particolareggiate osservazioni cliniche e anatomo-patologiche di questa forma morbosa, di per sè assai comprensiva, che viene generalmente considerata come banale, e della quale i trattatisti danno una descrizione schematica.

Riesce quindi giustificato e opportuno qualunque tentativo diretto a illustrare così clinicamente che anatomicamente quei casi che sembrano offrire particolarità degne di nota per poterli poi raggruppare a costituire varietà morbose distinte.

Con questo intendimento Gius. Bastianelli, nella seduta del 25 aprile 1897 della R. Accademia medica di Roma, riferiva la storia clinica e il reperto anatomico dei due casi di sclerosi diffusa del midollo cervicale, limitata a uno o a pochi segmenti, in individui d'età avanzata, che riportava ad altre forme descritte da Werndin di sclerosi con focolai cerebro-spinali disseminati o circoscritti, con degenerazioni ascendenti e discendenti, esprimendo con riserva l'opinione che la forma morbosa da lui illustrata potesse avere un posto a sè nella patologia delle malattie spinali dell'ultima età della vita.

Negli infermi di Bastianelli erano stati osservati durante la vita sintomi riferibili a una lesione trasversa della porzione cervicale del midollo spinale. In ambedue esistevano paralisi con contrattura delle gambe, paralisi con atrofia di alcuni muscoli delle braccia e contrattura degli altri.

I muscoli colpiti erano prevalentemente gli estensori, onde risultava una forte contrattura in flessione di tutti i segmenti degli arti superiori con atteggiamenti strani delle mani e delle dita, contrattura dei muscoli del petto e del collo.

La sensibilità in un caso era poco alterata, nell'altro esisteva lieve ipoestesia nella regione dorsale e palmare delle dita e delle mani; in un caso non vi erano stati dolori spontanei, nell'altro la malattia era cominciata con dolori intensi nelle mani e nelle braccia.

Non si avevano disturbi oculo-pupillari nè della vescica e del retto.

Cause sicure della malattia non poterono trovarsi; uno dei pazienti era stato bevitore, l'altro no; uno dei due aveva avuto poco tempo prima dell'inizio della malattia un traumatismo sul capo.

La sifilide è esclusa. In ambedue i casi la malattia cominciò verso i 69-70 anni; il decorso fu cronico fino dall'inizio; la durata per ambedue di quattro anni.

La morte avvenne per marasma.

All'autopsia si trovarono integre le vertebre, la dura madre e la pia madre intatte.

Il midollo spinale nella sua porzione cervicale in un caso in corrispondenza del quarto segmento, nell'altro del quinto, appariva straordinariamente assottigliato e ridotto a un terzo del suo volume normale. Tale assottigliamento si estendeva in altezza per circa 1 centimetro; al disopra e al disotto il midollo riprendeva le sue dimensioni normali.

Nella sezione trasversa le maggiori alterazioni erano nella sostanza grigia e nei cordoni laterali, diminuendo verso la periferia del midollo, poi nei cordoni anteriori, in fine nei posteriori.

La sostanza nervosa era sostituita da un tessuto fibrillare fortemente vascolarizzato, specie nella sostanza grigia dove i nuclei erano più abbondanti.

Le alterazioni diffuse oltrepassavano di poco l'altezza di un segmento nella sostanza bianca.

Nella sostanza grigia si aveva per circa due segmenti al disotto del punto assottigliato diminuzione di numero delle cellule delle corna anteriori e lieve atrofia di esse.

In un caso si trovò nel segmento superiore a quello della lesione un focolaio di sclerosi miliarico nei cordoni anteriori; nell'altro un piccolo focolaio nella parte ventrale del ponte.

I vasi erano ispessiti, specie nella sostanza grigia e nel setto mediano posteriore e il loro lume era alquanto ristretto.

Nel resto del midollo nessun'altra alterazione all'infuori delle degenerazioni secondarie.

Il caso che io ho avuto occasione di studiare nell'Ospedale di Sant'Antonio, presentava una storia clinica e una sintomatologia perfettamente uguali a quelle dei casi descritti, onde mi fu possibile fare con sicurezza la diagnosi clinica, che venne confermata dal reperto anatomo-patologico, anch'esso quasi perfettamente identico a quelli descritti da Bastianelli, confortando così l'opinione di lui che si tratti di una speciale forma morbosa.

Storia clinica.

F..... De S..... di anni 60. Nulla in via ascendente nè collaterale. Da bambina e da ragazza godette sempre di buona salute. A 25 anni andò a marito, ed ebbe 4 parti normali. Una prima figlia morì poco dopo la nascita, un secondo figlio morì all'età di 12 mesi non si sa di qual malattia, un terzo figlio morì all'età di 25 anni di scarlattina. Dell'unica figlia vivente, dopochè andò a

marito, l'inferma non ha più notizie. L'inferma esercitava il mestiere di lavandaia. Durante la gravidanza essa avvertì sempre un senso fastidioso di peso all'arto inferiore sinistro, che scompariva dopo il parto. Quest'arto le rimase però sempre alquanto più debole del destro. L'attuale malattia ebbe inizio nel luglio del 1891 con senso di formicolio e con dolori all'arto superiore di sinistra, che poi si estesero agli altri arti. Contemporaneamente l'inferma notò un indebolimento graduale e progressivo di tutti gli arti. Gli arti superiori assunsero poi gradatamente una posizione di contrattura in flessione.

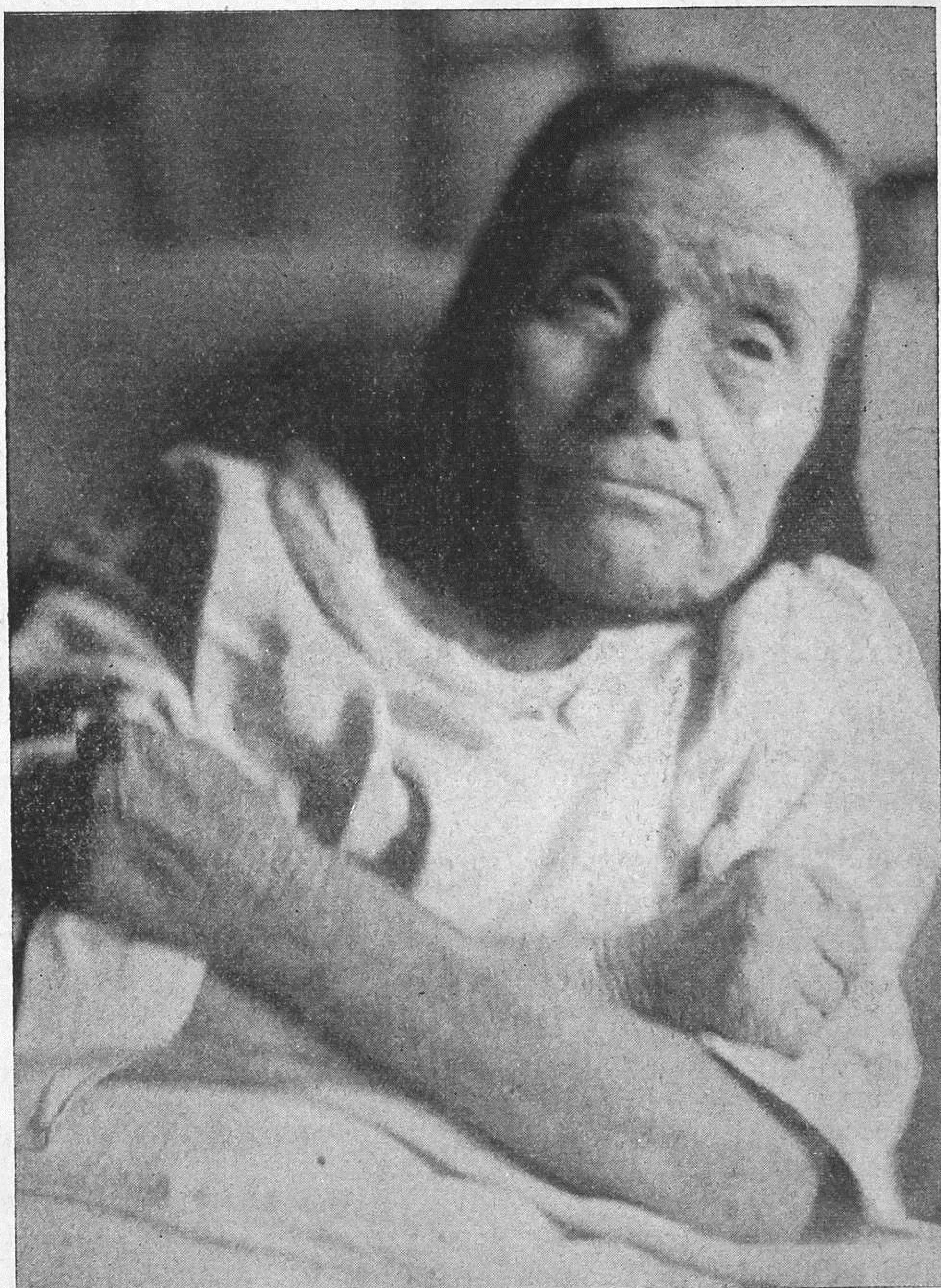


Figura 1.

L'inferma fu accolta nell'Ospedale di Sant'Antonio nel settembre del 1891. Dal 1893 in poi risulta che il suo stato rimase stazionario e immutato. Nel gennaio del 1897 soffrì di eresipela del tronco e degli arti inferiori, di cui guarì perfettamente. Colpita durante la convalescenza da broncopolmonite bilaterale, moriva il 31 marzo 1897.

L'esame obbiettivo fatto nel novembre del 1896 dava i seguenti risultati:

Motilità. — L'inferma giace costantemente nel decubito dorsale. Invitata a sollevarsi a sedere sul letto riesce a pena a sollevare il solo capo dal cuscino. I

movimenti di flessione, d'estensione e di rotazione del capo sono normali. Normali sono anche i movimenti dei bulbi oculari, dei muscoli della faccia, della lingua, del faringe e del laringe. Gli arti superiori, la muscolatura dei quali è notevolmente atrofica, sono in contrattura di flessione: le mani sono strettamente serrate a pugno; a destra il pollice è sovrapposto alla falange dell'indice, mentre a sinistra è stretto dentro il pugno. Gli avambracci sono flessi quasi ad angolo retto sulle braccia. Anche impiegando uno sforzo notevole non si riesce nemmeno parzialmente ad aprire i pugni nè ad estendere gli avambracci. Ogni movimento volontario degli arti superiori è abolito. Giacendo nel decubito dorsale l'inferma riesce a stento, flettendo il ginocchio, a portare la punta dell'alluce di un lato all'altezza del malleolo interno del lato opposto strisciando il tallone e la pianta del piede sul piano del letto. I movimenti di flessione e di estensione del piede sulla gamba, assai limitati a destra, sono del tutto aboliti a sinistra; mentre si compiono normalmente i movimenti di flessione e di estensione delle dita dei piedi. E' possibile imprimere ogni movimento passivo agli arti inferiori, ma s'incontra nel far ciò una notevole resistenza. Se si fa scendere l'inferma dal letto si riesce a stento a mantenerla nella posizione eretta, facendola sostenere con forza sotto le ascelle da due infermiere; ogni tentativo di deambulazione riesce senza effetto.

Sensibilità. — La sensibilità tattile è alquanto diminuita negli arti inferiori, mentre la sensibilità termica e la dolorifica sono normali dovunque. Normali i sensi specifici.

Riflessi. — Normali i riflessi oculari e il riflesso faringeo. I riflessi degli arti superiori non si possono esplorare per lo stato di contrattura. Normale il riflesso addominale. Vivacissimo il riflesso rotuleo d'ambo i lati. Manca il clono del piede.

Normali le funzioni della vescica e del retto.

Funzioni psichiche perfettamente normali.

Come ho già detto queste condizioni si mantennero immutate fino alla morte.

Autopsia. — L'autopsia, eseguita 12 ore dopo la morte, ha dato il risultato seguente: gli arti superiori del cadavere conservavano lo stesso atteggiamento che avevano in vita; si trovavano in contrattura di flessione, e solo era diminuita la resistenza ai movimenti passivi di estensione. I muscoli degli arti superiori erano pallidi e atrofici, quelli degli arti inferiori invece apparivano sensibilmente normali.

Nulla a carico dell'encefalo, ad eccezione di placche limitate di arteriosclerosi delle arterie della base. Normali le ossa del cranio e della colonna vertebrale.

La pia madre, normale nel resto, alla base del cervello e per tutta la lunghezza del midollo spinale presentava una notevole pigmentazione bruna, che la faceva apparire come affumicata.

Il midollo spinale a un centimetro e mezzo circa al di sotto della punta del calamus scriptorius si presentava così rimpiccolito da non misurare più di 6-7 mm. di diametro massimo. Questo grave rimpiccolimento si estendeva per circa due centimetri interessando il I e il II segmento cervicale. In questa porzione il midollo offriva al tatto la sensazione di un tubo vuoto a pareti abbastanza resistenti; la sua superficie di taglio appariva costituita da una porzione centrale di colorito giallo ocraceo e di consistenza molle, circondata da un sottile anello periferico di sostanza midollare bianca.

Inferiormente il midollo spinale tornava rapidamente di forma e di volume normale.

Nei polmoni nodi multipli di broncopolmonite: aderenze pleuritiche antiche a destra.

Nefrite cronica interstiziale (rene piccolo rosso granuloso). Leggera endoaortite ateromatosa e leggera arteriosclerosi periferica.

Esame microscopico. — Gli organi nervosi centrali e i nervi periferici furono conservati in liquido di Müller: alcuni frammenti delle porzioni più alterate del midollo furono fissati assieme ai gangli spinali e a porzioni dei muscoli nell'alcool assoluto e nella soluzione satura di sublimato corrosivo.

L'esame microscopico dell'asse cerebro-spinale, sezionato in serie continua e colorato col metodo di Weigert-Pal semplice o colla doppia colorazione colla fucsina picrica, fece rilevare quanto segue:

Nel *midollo sacrale* il canale centrale è oppilato da elementi ependimali proliferati; notasi inoltre rarefazione delle fibre dei fasci piramidali incrociati.

Nel *midollo lombare* continuano le stesse alterazioni, cioè l'oppilazione del canale centrale e la rarefazione delle fibre dei fasci piramidali incrociati, di più appare notevol ente rarefatta la rete fibrillare delle corna anteriori.

A queste alterazioni si aggiunge nel *midollo dorsale* superiore la rarefazione delle fibre dei fasci piramidali diretti d'ambo i lati, più accentuata a sinistra.

Alterazioni eguali si rinvengono nel *midollo cervicale* inferiore. Le sezioni del midollo cervicale superiore, circa all'altezza del secondo segmento, appaiono notevolmente deformate, quasi fossero schiacciate dall'avanti all'indietro. Il loro diametro antero-posteriore misura in media mm 5; il diametro trasverso mm. 12. La sostanza grigia ha perduto la sua figura caratteristica di lettera H, ed è ridotta ad una sottile striscia trasversale, i cui estremi laterali alquanto arrotondati sono costituiti dai gruppi laterali delle corna anteriori. Due piccole sporgenze sulla faccia ventrale di essa verso la linea mediana rappresentano le corna anteriori propriamente dette, e due sottili strie che partono dalla faccia dorsale della striscia grigia, e raggiungono la periferia del midollo, indicano l'ingresso delle fibre radicolari e la sede delle corna posteriori.

Tanto le fibre radicolari posteriori che le anteriori sono pallidamente colorate e poco distinte. Nei preparati colla doppia colorazione Pal e fucsina picrica si rileva la scomparsa di quasi tutte le cellule nervose: non ne rimangono che poche (3-4 per lato in ogni sezione) d'aspetto normale in corrispondenza specialmente del processo laterale del corno anteriore. In sezioni più prossimali l'appiattimento antero-posteriore del midollo diminuisce alquanto: il tessuto nervoso della sostanza grigia è sostituito da un reticolo di fibrille connettivali così rado da apparire come stracciato e da presentare in corrispondenza del collo delle corna anteriori vere perdite di sostanza.

In sezioni ancora più prossimali, all'altezza cioè del primo segmento cervicale, che appariva già a fresco e macroscopicamente come il punto più alterato, si hanno le massime alterazioni di forma e di struttura. Le sezioni di questa porzione di midollo sono assai rimpiccolite (il loro diametro antero-posteriore misura appena 3 mm., il trasverso 6-8 mm.) e profondamente deformate; il loro contorno appare singolarmente lobato. La sostanza grigia è sostituita da una chiazza centrale di tessuto connettivo fibrillare lasco a contorni irregolari nel quale si trovano numerosi e grossi vasi sanguigni aventi le pareti notevolmente ispessite. In mezzo a questo connettivo si trovano scarsissimi elementi nervosi in istato di atrofia marcatissima, e solo nella regione già occupata dalle corna anteriori notansi alcune poche cellule in apparenza normali. Non si vede traccia di canale centrale, ed è scomparso il reticolo di fibre nervose della sostanza grigia, ad eccezione di poche fibrille sottili e pallidamente colorate attorno alle scarse cellule nervose che vedemmo conservate in corrispondenza delle corna anteriori. Il tessuto connettivo riccamente vascolarizzato, che abbiamo visto sostituire la sostanza grigia, è circondato da un mantello di sostanza bianca avente uno spessore assai minore del normale, e nel quale le fibre nervose appaiono più o meno colorate e rarefatte. Particolarmente nei cordoni posteriori le fibre sono quasi completamente scomparse, e in corrispondenza di essi il tessuto connettivo centrale giunge fino alla periferia del midollo.

All'altezza della porzione media e superiore dell'*incrociamento delle piramidi* la struttura della sostanza grigia appare normale, solo è diminuito in essa il reticolo di fibre nervose.

Nella porzione mediale dorsale dei cordoni di Goll è conservato un certo numero di fibre nervose. Nei cordoni di Burdach appaiono anche in questa regione conservati i due fascetti di fibre nervose già descritti.

Le cellule nervose dei nuclei di Goll e Burdach sono atrofiche. La decussazione del lemnisco appare normale e così la sostanza gelatinosa di Rolando e la radice ascendente del V paio.

Al livello dell'*inizio distale delle olive* notasi una marcata rarefazione del reticolo fibrillare dei nuclei dei cordoni di Goll e Burdach e la scomparsa quasi completa del mantello midollare di questi due nuclei.

Nelle rimanenti parti del tronco dell'encefalo non si rileva nulla di anormale. Le porzioni del midollo spinale fissate in sublimato e in alcool assoluto furono incluse in paraffina e sezionate al microtomo. Le sezioni colorate coi carminî, colle ematossiline e col metodo di Nissl, presentarono all'esame microscopico quanto segue: Nelle sezioni praticate in corrispondenza del primo segmento cervicale del midollo, in cui vedemmo già essere massime le alterazioni di forma e di volume, la sostanza grigia, quasi completamente scomparsa, appare sostituita da un tessuto di fibrille connettivali, di calibro pressochè uniforme, a contorni netti e a decorso ondulato, intrecciantisi in vario senso a costituire un reticolo, che in alcuni punti si presenta fitto e ricco di nuclei rotondi e ovalari, in altri invece, specialmente in corrispondenza del collo del corno anteriore, appare assai rado e povero di nuclei.

In questo tessuto fibrillare decorrono numerosi vasi sanguigni le cui pareti appaiono notevolmente ispessite, specialmente la tunica avventizia, sulla quale s'impiantano numerose fibrille del tessuto circostante. Degli elementi nervosi sono conservate soltanto poche cellule delle corna anteriori (2-3 per sezione del corno anteriore sinistro) notevolmente rimpiccolite, di figura rotondeggiante, con pochi e brevi prolungamenti o prive affatto di questi. In queste cellule il nucleo è eccentrico, rimpiccolito, deformato e mal distinto dal protoplasma circostante, che trovasi in istato di avanzata cromatolisi. Abbastanza distinto e bene conservato il nucleolo. In tutte queste cellule notasi la presenza di abbondante pigmento finamente granulare ocraceo, che nelle cellule meno alterate trovasi raccolto all'estremo opposto a quello che contiene il nucleo, mentre in quelle più profondamente alterate è disposto attorno al nucleo, che in alcuni casi ne è quasi totalmente ricoperto. Degli elementi nervosi delle corna posteriori non rimangono che pochissime cellule così gravemente deformate e alterate da essere a stento riconoscibili.

Nelle sezioni praticate in corrispondenza del secondo segmento cervicale, nel quale le alterazioni sono minori, il canale centrale. che nelle sezioni sovrastanti non era più visibile, appare ostruito da grossi nuclei di forma ovoide o irregolare, aventi un distinto reticolo di cromatina, e nei punti nodali di questo grossi granuli rotondi cromatici. La sostanza grigia circostante è particolarmente alterata nella sua porzione centrale che unisce il corno anteriore col corno posteriore. In questa regione notasi da ambo i lati una piccola perdita di sostanza a contorni irregolari limitata da tessuto connettivo fibrillare, che si continua coi residui della sostanza grigia. Le cellule nervose superstiti, tanto quelle delle corna anteriori che quelle delle corna posteriori, per la notevole deformazione subita dalla sostanza grigia si trovano disposte quasi su di una medesima linea trasversale. Alcune di esse conservano inalterata la loro forma e la loro struttura, altre si presentano più o meno deformate, rimpiccolite, povere di prolungamenti con nucleo eccentrico e in cromatolisi di vario grado. Nella sostanza bianca si nota la presenza di piccole cavità di figura rotonda o leggermente ovoide, semplici o composte, aventi l'aspetto di tarlature, nettamente limitate da fibrille di nevroglia, che talora le attraversano.

Notansi anche numerosi corpi rotondeggianti, omogenei alcuni, altri con una porzione centrale distinta dalla periferica, tutti debolmente colorati dalla ematossilina: corpi colloidi e corpi amiloidi.

L'esame microscopico delle sezioni dei gangli spinali, corrispondenti ai segmenti alterati del midollo spinale, colorate coi carmini, coll'emallume di Mayer, solo o associato all'eosina, e col metodo di Nissl, diede i seguenti risultati: Le dimensioni dei gangli appaiono alquanto inferiori al normale. Ciò che specialmente colpisce è un accumulo straordinario di pigmento nella maggior parte degli elementi cellulari nervosi. Questo pigmento, d'aspetto finamente granulare, ha lo stesso colorito ocraceo del pigmento normale delle cellule ganglionari, ma, essendo in quantità straordinariamente grande, le cellule che lo contengono appaiono brune, quasi nere. Alcune cellule ne sono così ripiene da non essere più riconoscibile in esse nè il nucleo, nè il protoplasma. Queste cellule così cariche di pigmento sono anche notevolmente atrofiche. Le cellule che conten-

gono una quantità minore di pigmento o non ne contengono affatto non mostrano alcuna alterazione di struttura degna di nota, ad eccezione di una vacuolizzazione della parte più periferica del protoplasma, che ho potuto osservare in alcune di esse.

Mancano altresì alterazioni dello stroma dei gangli, e solo in alcune sezioni notai nella capsula connettivale del ganglio, specialmente nel punto di emergenza distale delle fibre nervose, la presenza di piccoli depositi di calce, aventi un aspetto concentricamente stratificato.

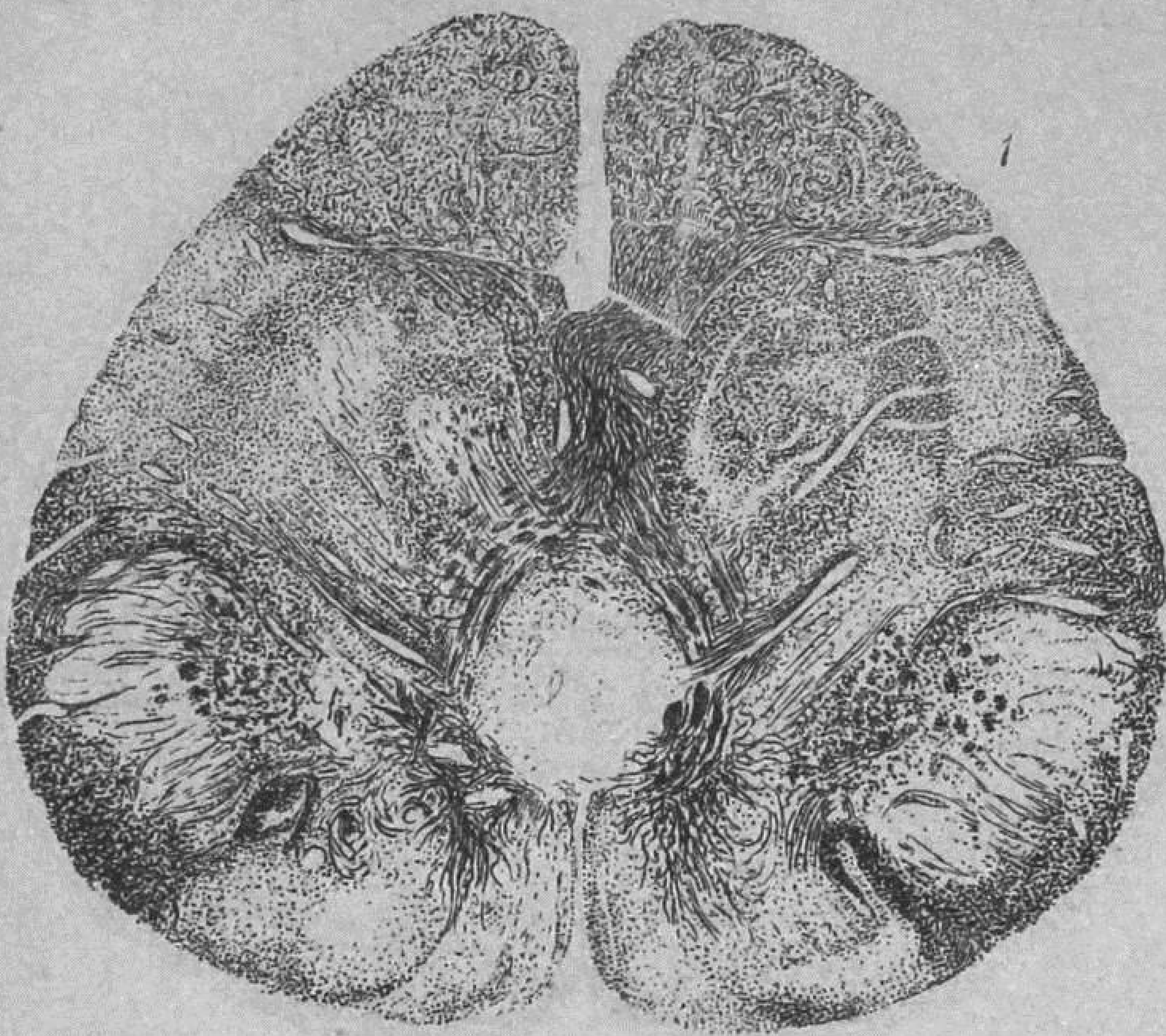
Nei preparati di gangli più distali gli elementi cellulari nervosi contengono una quantità di pigmento forse un poco superiore alla normale ma certamente di gran lunga inferiore a quella contenuta negli elementi dei gangli corrispondenti alla zona della lesione midollare primitiva. Non si rileva alcuna alterazione apprezzabile delle fibre nervose nel loro tratto prossimo al ganglio e nemmeno nei nervi periferici.

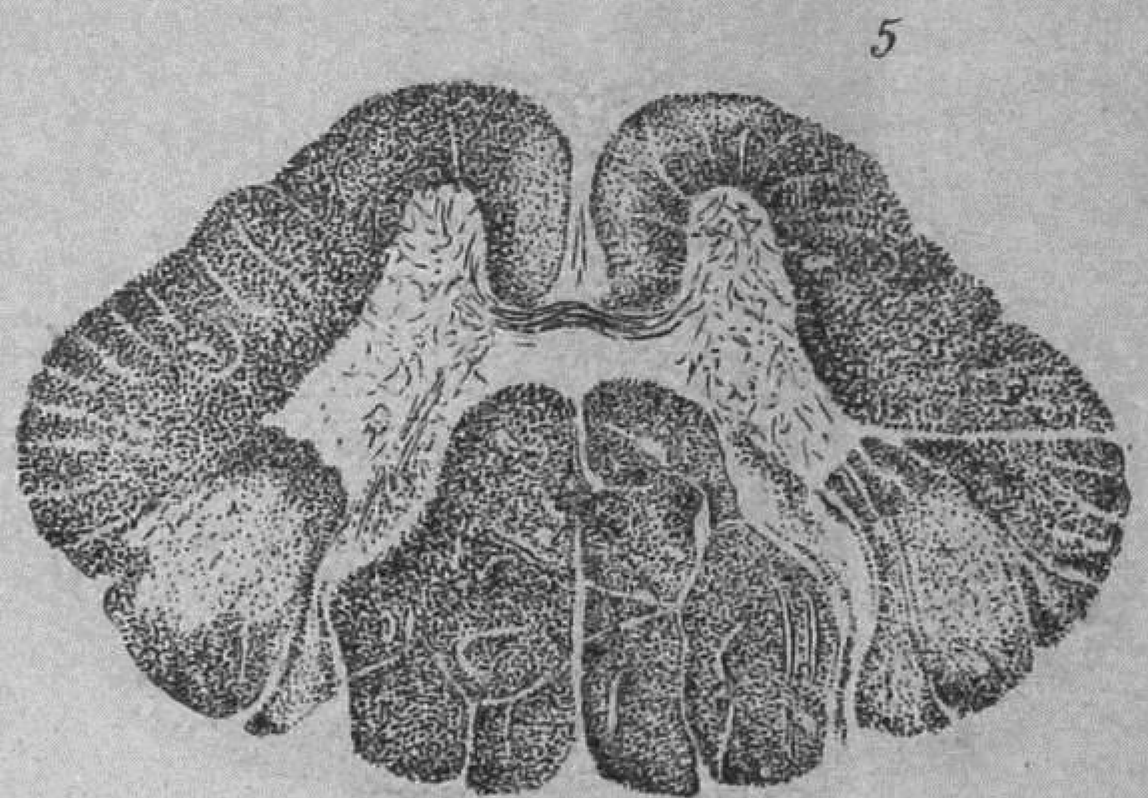
Dei muscoli degli arti superiori, che apparivano macroscopicamente come i più alterati, furono presi vari frammenti, che vennero fissati in sublimato o in alcool assoluto, inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati coi carmini, coll'emallume e coll'emallume e coll'eosina.

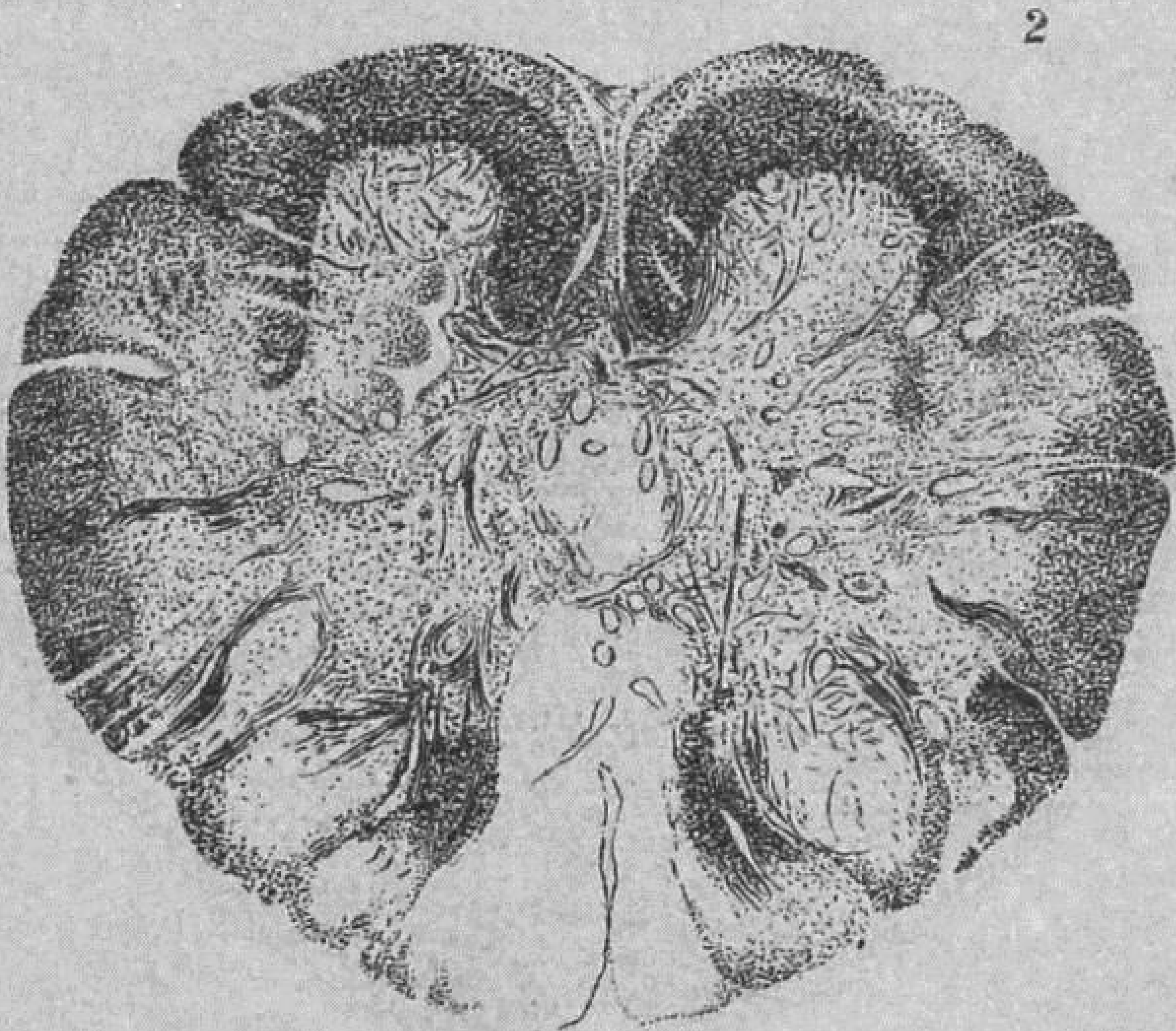
L'esame microscopico dimostra che nello stesso muscolo non tutte le fibre sono egualmente alterate, ma alcuni gruppi lo sono di più, altri di meno, e talora anche nello stesso fascetto accanto a fibre leggermente colpite se ne trovano altre profondissimamente alterate.

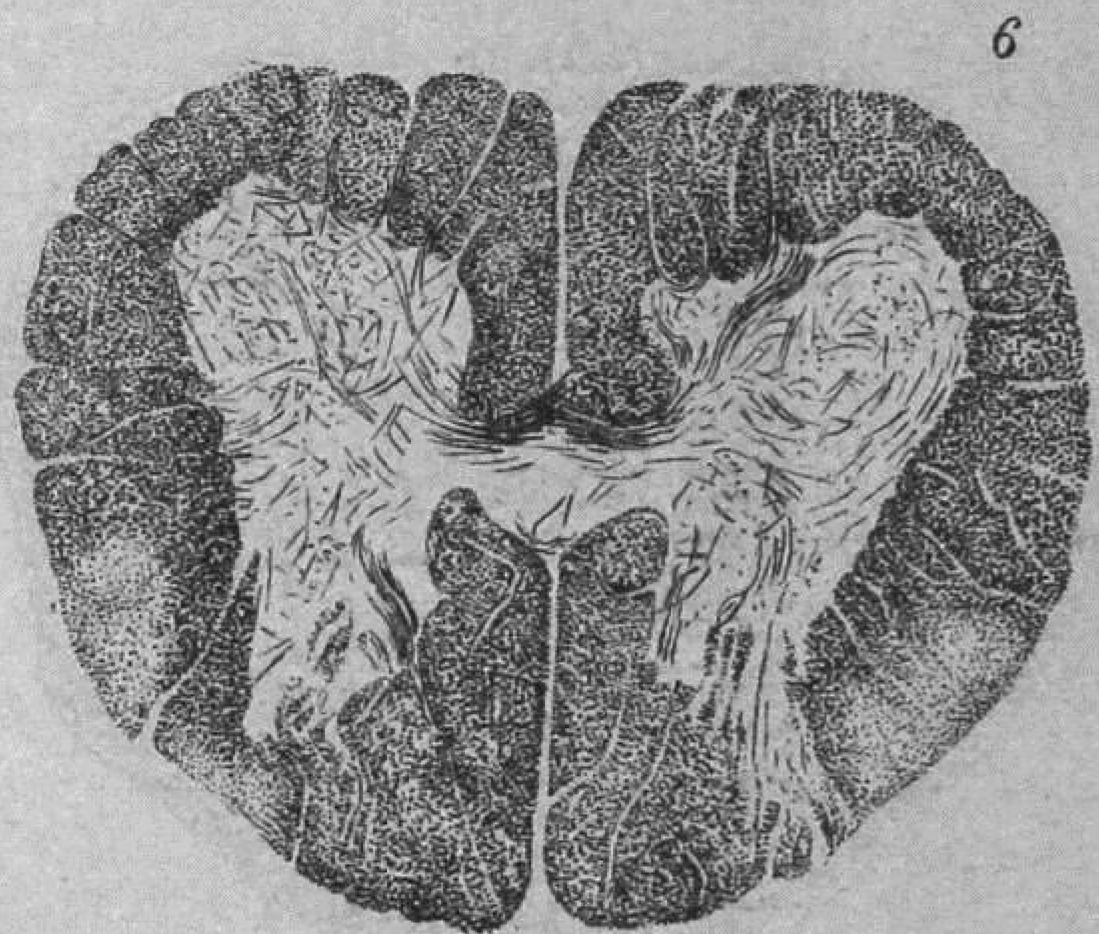
Per comodità di descrizione distinguerò le fibre che hanno conservata la loro sostanza contrattile, sebbene più o meno alterata nella sua struttura, da quelle che non ne contengono più traccia, facendo però di nuovo notare che si trovano spesso unite, e che solo prevalgono le une o le altre nei singoli fasci di fibre. Le fibre che conservano ancora la sostanza contrattile presentano notevoli differenze di volume misurando il loro diametro trasverso da 40 a 6 μ. Nel maggior numero di esse la sostanza contrattile mostra distintamente le due striature caratteristiche d'aspetto del tutto normale. In altre fibre la striatura trasversale è del tutto scomparsa, mentre appare molto evidente la striatura longitudinale. Laddove si trovano vicine parecchie di queste fibre che conservano la sola striatura longitudinale, non essendo ben distinti i limiti delle singole fibre, si ha l'apparenza come di una fascia più o meno larga, costituita da un gran numero di esilissime fibrille longitudinali parallele fra loro. L'essere conservate entrambe le striature o l'aversi la sola striatura longitudinale è affatto indipendente dalla grandezza delle fibre muscolari. In tutte queste fibre che conservano la sostanza contrattile si nota un aumento considerevole dei nuclei del sarcolemma. Questi si trovano alla periferia delle fibre immediatamente al disotto dei sarcolemma, e sono di figura elittica, misurano in media μ 16 $\times$ 5, e sono disposti col loro diametro maggiore secondo l'asse longitudinale della fibra; ora sono ovoidi, ora tondeggianti. Agli estremi dei nuclei notansi scarsi granuli di pigmento ocraceo disposti in guisa da costituire coi nuclei stessi delle figure fusate a punte sottilissime, quando i nuclei si trovano distanti l'uno dall'altro, e conservano come nel normale la loro disposizione alterna caratteristica. In molte fibre però i nuclei hanno perduta questa disposizione e si trovano disposti in serie lineari o file in numero di 20-50 e più. Questi nuclei disposti così in serie presentano ora la figura elittica normale, ora invece sono più allungati, ora più rotondeggianti del normale. In alcune serie i nuclei sono ad una certa distanza uno dall'altro, e appariscono come disposti sopra una sottile traccia di pigmento granulare giallo; che risulta dalla fusione del pigmento circostante ad ogni singolo nucleo con quello dei nuclei vicini. In altre serie i nuclei sono più e più ravvicinati fino a venire a reciproco contatto coi loro estremi corrispondenti; in altre infine appaiono sovrapposti a mo' di embrici, talora così stipati e compressi da dare l' illusione che siano fusi in un' unica massa, nella quale soltanto coll' aiuto di più forti ingrandimenti si possono ancora distinguere i singoli nuclei.

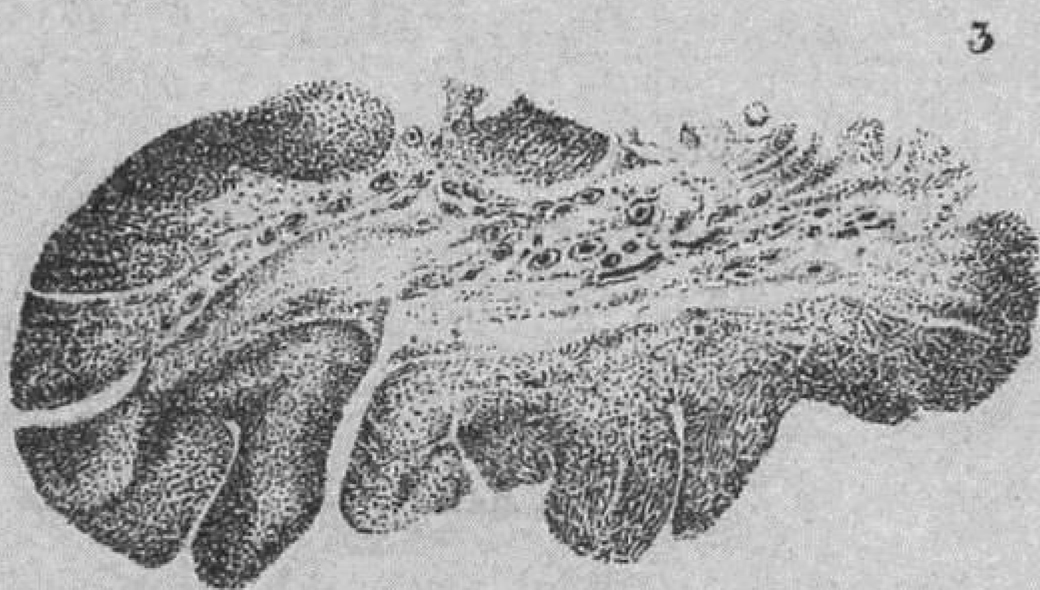
Questi accumuli nucleari sono particolarmente evidenti in quelle fibre muscolari, che hanno completamente perduta la sostanza contrattile, o ne conservano solo qualche piccola traccia.


1

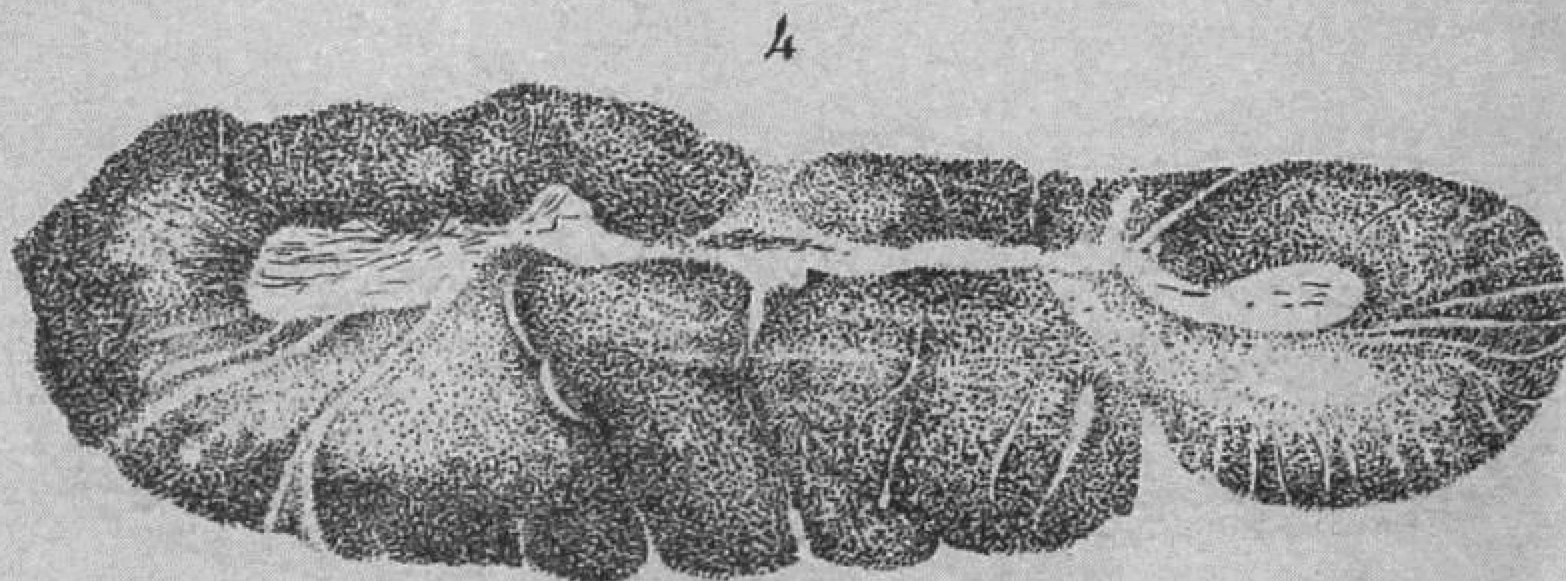

5


2


6


3


7


4

G. Monti dis.

E. Battisti lit - Roma

Alcuni fasci muscolari sono quasi esclusivamente formati da queste fibre, che all'esame microscopico si presentano costituite da queste serie nucleari stipate circondate da scarsi granuli di pigmento e contenute dentro le guaine sarcolemmatiche.

In nessuno dei miei preparati potei riscontrare alterazioni del connettivo interstiziale nè dei vasi sanguigni propri dei muscoli.

Le alterazioni notate a carico della sostanza contrattile e dei nuclei del sarcoplasma, sono caratteristiche dell'atrofia secondaria dei muscoli.

Nel mio caso, analogamente a quelli descritti dal Bastianelli, trattasi di una affezione cronica diffusa a tutta la sezione del midollo spinale e circoscritta a un segmento di esso, sviluppatasi in una donna di 55 anni. La malattia insorse gradatamente, aggravandosi lentamente nello spazio di circa tre anni, dopo i quali rimase stazionaria per altri tre anni, finchè avvenne la morte per malattia intercorrente. Dal punto di vista clinico la sintomalogia deponeva per una lesione trasversa del midollo cervicale, e dominavano il quadro morboso i sintomi paralitici e la contrattura in flessione degli arti superiori. La mancanza di alcuni dei sintomi delle lesioni della porzione cervicale del midollo spinale, quali la partecipazione dei muscoli della respirazione e dei muscoli della nuca, trova spiegazione nel fatto della piccola estensione in altezza della lesione, dell'essere conservati anche nei punti maggiormente lesi un certo numero di elementi nervosi probabilmente ancora capaci di funzionare. Riguardo all'etiologia e alla patogenesi, per verità molto oscure, l'ammalata negava la sifilide, e tanto dalla storia clinica quanto dal reperto anatomico non risultano dati in favore di questa infezione. Invece va forse preso in considerazione il mestiere di lavandaia esercitato dalla paziente, come quello che facilmente espone a cause reumatizzanti. La storia clinica permette di escludere che si sia trattato di un processo mielitico svoltosi primitivamente in modo acuto, e, considerando l'età avanzata dell'inferma, il pensiero corre a possibili alterazioni di origine vasale.

Comunque credo con Bastianelli che all'età avanzata della paziente spetti un' importanza non secondaria nella genesi del processo morboso.

BIBLIOGRAFIA.

Leyden. *Ueber chronische Myelitis und die Systemerkrankungen im Rückenmark*, Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. XXI, s. 1.

Schmaus. *Vorlesungen ueber die Path. Anatomie des Rückenmarckes*, 1901.

Leyden und Goldscheider. *Die Erkrankungen des Rückenmarkes und der Medulla Oblongata*, in Nothnagel's Specielle Path. u. Therapie, Bd. X, 1897.

Giuseppe Bastianelli. *Sulla sclerosi del midollo cervicale nei vecchi*, Policlinico, Supplemento 1896-97.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

Fig. 1. — Fotografia dell' inferma per dimostrare la caratteristica posizione degli arti superiori.

Fig. 2. — Sezioni del midollo spinale colorate col metodo di Weigert-Pal. La figura n. 3 corrisponde al segmento cervicale più alterato. Nelle altre sezioni sono visibili le degenerazioni secondarie ascendenti o discendenti.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI
(Sezione di Semeiotica medica — Prof. A. ZERI).

La ipofonesi vertebrale nelle malattie del cuore e dell'aorta, tratta dalla percussione delle vertebre cardiache e sopracardiache

del dott. A. SIGNORELLI, aiuto di Semeiotica Medica.

In una nota riassuntiva pubblicata su questo giornale nell'agosto dell'anno decorso, in un lavoro pubblicato a parte per esteso con data del giugno 1903, e in una tesi di laurea da noi consigliata e presentata a fine giugno dello stesso anno dallo studente Zerbini, tesi discussa a metà luglio ed ammessa ad un concorso per un premio della fondazione Girolami, noi proponevamo come metodo nuovo d'indagine diagnostica la percussione della colonna vertebrale; e noi per i primi illustravamo questo capitolo di semeiotica fisica, insistendo sulle risultanze pratiche che la indagine in parola era capace di dare.

Alcune delle conclusioni da noi formulate sono state ultimamente invocate e riportate dai dottori Baduel e Siciliano della Clinica medica di Firenze, per spiegare il triangolo di ottusità paravertebrale di Grocco (1); e noi siamo lieti che tali autori abbiano potuto utilizzare il nostro lavoro ed abbiamo dato la dimostrazione sperimentale di un segno (il segno dell'ottusità vertebrale dei versamenti della pleura) da noi messo in rilievo e giustamente interpetrato.

*
* *

Il presente lavoro riguarda ancora la percussione della colonna vertebrale e più specialmente si riferisce a quel tratto della colonna dorsale, dove l'aorta ed il cuore contraggono rapporti mediati ed immediati con le vertebre e con l'asse da queste risultante. Tali rapporti già sono stati specificati anatomicamente dal nostro Giacomini, il quale creò la denominazione di *vertebre cardiache*, per quelle vertebre della regione dorsale che si trovano in più intimo rapporto col cuore.

Per Giacomini le vertebre cardiache sono la 4ª, la 5ª, la 6ª, la 7ª e l'8ª dorsale; e tali vertebre corrispondono ognuna a determinati segmenti del cuore e

(1) C. BADUEL e L. SICILIANO. *Il triangolo paravertebrale di Grocco.* Rivista critica di Clinica Medica, n. 1, 2 e 3 del gennaio 1904.

dei grossi vasi, come si può stabilire, considerando il torace diviso da tanti piani orizzontali, ognuno dei quali passa per le apofisi spinose delle singole vertebre dorsali.

Così la *1ª vertebra cardiaca* (piano passante per l'apofisi spinosa della 4ª vertebra dorsale) corrisponde ai grossi vasi che si recano o si dipartono dal cuore, ad eccezione della vena cava ascendente. Da ciò l'apofisi spinosa della 4ª vertebra dorsale non corrisponde in realtà ad alcuna parte del cuore, e perciò essa fu chiamata dal Giacomini *vertebra sopracardiaca.*

La *2ª vertebra cardiaca* (piano passante per l'apofisi spinosa della 5ª vertebra dorsale) corrisponde all'infundibolo del ventricolo destro (vertebra infundibolare di Giacomini), alla metà dell'orecchietta sinistra e alla parte superiore della destra, subito al disotto dello sbocco della vena cava discendente (sarebbe quindi giusto dirla anche vertebra auricolare, tanto più che le orecchiette site posteriormente sono molto più vicine alla colonna, che non l'infundibolo del ventricolo destro).

La *3ª vertebra cardiaca* (piano passante per l'apofisi spinosa della 6ª vertebra dorsale) corrisponde a tutte e quattro le cavità del cuore, cioè all'orecchietta sinistra nella sua parte inferiore, alla destra nella sua metà ed ai due ventricoli nella loro parte affatto superiore e corrispondente alla base del cuore (*vertebra basale* di Giacomini). Anche tale vertebra, per i rapporti più intimi che assume con le orecchiette, si potrebbe denominare, come la precedente, *vertebra auricolare.*

La *4ª vertebra cardiaca* (piano passante per l'apofisi spinosa della 7ª vertebra dorsale) corrisponde ai due ventricoli (*vertebra ventricolare* di Giacomini) e alla parte inferiore dell'orecchietta destra, dove si trova lo sbocco della vena cava ascendente. Giacomini dice che negli individui inoltrati negli anni la sezione fatta per l'apice dell'apofisi spinosa della 7ª si rassomiglia molto a quella praticata per la 6ª negli individui molto giovani.

Infine la *5ª vertebra cardiaca* (piano passante per l'apofisi spinosa dell'8ª vertebra dorsale) corrisponde all'apice del cuore (*vertebra dell'apice* di Giacomini).

Ora se oltre al cuore, che corrisponde, come abbiamo veduto, alle apofisi spinose della 5ª, 6ª, 7ª e 8ª vertebra dorsale, consideriamo anche i grossi vasi e specialmente l'aorta, possiamo dire col Sibson, che il cuore istesso ed i grossi vasi, dal punto più elevato dell'arco dell'aorta fino al punto più basso del ventricolo sinistro, occupano per lo più uno spazio che si estende dall'apofisi spinosa della 3ª, fino a quella della IXª vertebra dorsale.

La parte del cuore, la quale contrae rapporti più intimi con la colonna vertebrale, è naturalmente la sua faccia posteriore. Questa, quasi piana, è costituita, come la faccia anteriore, dai due ventricoli e dalle due orecchiette, un solco trasversale (solco auricolo-ventricolare posteriore o coronario) separa nettamente la parte di questa faccia che appartiene alle orecchiette, da quelle dei ventricoli. Nella costituzione di tale faccia ha predominio, tanto per le orecchiette che per i ventricoli, il cuor sinistro; e la sezione superiore o auricolare è più prossima della inferiore o ventricolare, alla colonna vertebrale.

Quanto ai grossi vasi, che stanno al disopra del cuore, il primo tratto dell'aorta toracica è quello che ha rapporti più intimi con le vertebre dorsali.

Riassumendo queste nozioni di anatomia possiamo dire che la faccia posteriore del cuore, in massima parte costituita dal cuore sinistro, corrisponde alla 5ª, 6ª, 7ª e 8ª vertebra dorsale; e propriamente le orecchiette corrispondono alla 5ª e 6ª vertebra ed i ventricoli alla 7ª ed 8ª. V'è poi una zona sopracardiaca, costituita dai grossi vasi (fra questi noi poniamo e consideriamo principalmente il 1° tratto dell'aorta toracica, come avente intimi rapporti con la colonna vertebrale), e che corrisponde alla 3ª e 4ª vertebra dorsale.

Da ciò la distinzione che si potrebbe fare delle vertebre in *aortiche* (sopracardiache), *auricolari* e *ventricolari;* e tale distinzione, oltre che su un dato anatomico è per noi basata su un concetto clinico e semeiologico, come qui appresso diremo.

***

Noi abbiamo praticato la percussione delle vertebre cardiache e sopracardiache in gran numero d'individui sia normali (per quel che riguarda l'apparato circolatorio) sia affetti dalle più svariate malattie del cuore e dell'aorta.

Una zona di suono ridotto ottuso, che si estendeva dalla 5ª alla 8ª vertebra dorsale, in individuo affetto da aneurisma dell'arco dell'aorta, suono che da noi non fu giustamente interpetrato in vita dell'infermo, ma che al controllo dell'autopsia si vide esser dovuto al cuore fortemente ipertrofico ed ingrandito nelle sue cavità (specialmente ed enormemente nel ventricolo sinistro), ci fece pensare come in talune contingenze il cuore istesso potesse dare sulla colonna dorsale un qualche rilievo semeiologico; e ciò in rapporto con la sua posizione, con lo spessore delle sue pareti, con la dimensione delle sue cavità.

Infatti, estesa la ricerca a molti ammalati, ci siamo convinti che la induzione fatta non era lontano dal vero e che quindi un ingrandimento di tale o tal'altro segmento del cuore si rende talvolta manifesto con un rilievo percussorio sulla colonna vertebrale.

***

Per ottenere risultati evidenti bisogna far disporre l' infermo seduto, con le spalle abbassate e con la colonna dorsale incurvata in avanti. Poi si apprezza con il polpastrello delle dita la linea delle apofisi spinose e si comincia a percuotere, procedendo dall'alto in basso e dalla vertebra prominente sino al confine inferiore del suono chiaro polmonare (a livello dell'11ª vertebra dorsale). La percussione, mediata digito-digitale, dev'essere discretamente forte e palpatoria, così come si pratica per la delimitazione del margine destro del cuore sul torace anteriore.

Nella valutazione dei cangiamenti di suono che si possono apprezzare, percuotendo in tal modo sulla colonna vertebrale, si deve naturalmente prescindere da quelle variazioni, che sono per così dire fisiologiche e che furono da noi fissate nel lavoro fondamentale della percussione della colonna vertebrale.

Così il suono che si ricava percuotendo sulle prime 4 vertebre dorsali è un

suono chiaro polmonare piuttosto alto, non molto intenso, mentre il suono delle vertebre sottostanti si va facendo sempre più profondo ed intenso.

Ora noi dobbiamo tenere presente ciò, poichè per giudicare della diversità di suono tra un segmento e l'altro della colonna dorsale dobbiamo riportarci ai caratteri che il suono deve avere normalmente in quel dato segmento, e la comparazione dev'essere relativa e non assoluta. Così ad esempio se percuotendo in corrispondenza della 3ª e della 6ª vertebra dorsale si ottiene un suono di uguale intensità, si deve concludere per una ipofonesi esistente in corrispondenza della 6ª vertebra, poichè normalmente quivi il suono è più intenso che sulla 3ª vertebra.

Premesso ciò, ecco quanto a noi risulta di positivo.

In individui con cuore ed aorta normali non abbiamo apprezzato alcuna particolarità degna di nota alla percussione delle vertebre cardiache e sopracardiache.

Le ricerche sono state da noi praticate sia su adulti, che su bambini e in individui a costituzione diversissima; ebbene anche la diversità dell'età e della costituzione non ci ha fatto rilevare alcun che di abnorme. Invece abbiamo ottenuto risultati positivi per infermi affetti da vizio cardiaco o da ectasia dell'aorta.

Intanto già a priori possiamo dire che condizioni necessarie perchè la ipofonesi vertebrale si verifichi è che vi sia un ingrandimento di una o più cavità del cuore (specie del cuore sinistro) o dell'aorta, oppure che indipendentemente da ogni ingrandimento il cuore sia spinto all'indietro il più possibile e quasi si addossi alla colonna vertebrale (sempre con l'intermezzo degli altri organi esistenti nel mediastino posteriore). Invece condizioni sfavorevoli alla produzione del fenomeno sono tutte quelle che allontanano il cuore dalla colonna vertebrale, così come accade nell'enfisema polmonare, in cui si ha interposizione del polmone, permanentemente espanso.

La parte di cuore ingrandito che meglio, o che quasi esclusivamente si traduce con una zona di suono ipofonetico sulla colonna vertebrale è il cuore sinistro e più per il suo segmento superiore o auricolare, che per il suo segmento inferiore o ventricolare.

Così noi quasi costantemente abbiamo ottenuto una zona ipofonetica di suono, la quale si estendeva dalla 4ª alla 6ª apofisi spinosa delle vertebre dorsali corrispondenti, in individui affetti da vizi della mitrale (stenosi, insufficienza, insufficienza e stenosi). Tale zona di suono ipofonetico corrisponde appunto a quelle vertebre che noi denominammo auricolari; solo che in caso di ingrandimento patologico dell'auricola sinistra, come avviene appunto nei vizi mitralici e sopratutto nella stenosi, essa auricola naturalmente deve estendersi ancora più in alto; e da ciò la ipofonesi si estende dalla apofisi spinosa della 4ª vertebra, sino alla 6ª apofisi, che segna il confine tra auricole e ventricoli.

La ipofonesi già detta, nei vizi mitralici, è piuttosto facilmente apprezzabile, talora nettissima; ed a cagione della semplice tecnica può essere bene percepita anche da chi non abbia grande dimestichezza con i diversi metodi di percus-

sione. Essa ipofonesi però non sempre si estende dalla 4ª alla 6ª apofisi spinosa, ma talvolta si percepisce solo in corrispondenza della 5ª vertebra o dell'apofisi relativa. Ebbene tale zona limitata d'ipofonesi vale anch'essa a significare un ingrandimento dell'auricola sinistra.

Per accertarsi che il suono ottenuto in quel determinato segmento è ipofonetico, si paragona tale suono con quello che si ricava in una zona soprastante ed in una sottostante (dato che qui si abbia risonanza chiara normale); e se esiste ipofonesi, questa in tal modo apparrà più manifesta. Inoltre si può percuotere dapprima sulla linea delle apofisi spinose e in quel tratto dove si apprezza o si sospetta una zona ipofonetica; poi si percuote sul torace d'ambo i lati (allo stesso livello dove si è percosso sulla spina) e sulle linee paravertebrali o scapolari; ebbene, mentre in condizioni normali il suono che si ottiene sulle apofisi spinose è più intenso di quello che si ottiene percuotendo sul torace e in corrispondenza delle linee anzidette, quando esiste ipofonesi vertebrale, accade il contrario.

Dunque, per apprezzare la ipofonesi vertebrale, oltre il criterio assoluto del suono smorzato e del senso di speciale resistenza che avverte il dito che percuote, abbiamo due termini di comparazione: l'uno nel suono che si ottiene nei tratti soprastante e sottostante al punto percosso della colonna, l'altro nel suono che si ottiene percuotendo sul torace posteriore e alla stessa altezza della zona ipofonetica.

Ciò vale per la ipofonesi auricolare, come per la ventricolare e l'aortica, delle quali ultime qui appresso parleremo.

Per ovviare ad un possibile errore d'interpetrazione per quel che riguardava la detta ipofonesi auricolare, noi escludemmo che questa potesse essere dovuta alle scapole; cioè a dire essendo le scapole disposte presso a poco all'altezza delle vertebre auricolari, esse avrebbero potuto agire da smorzatori delle vibrazioni e del suono vertebrale e quindi la ipofonesi esser dovuta a tale cagione e non all'ingrandimento dell'auricola sinistra. Orbene, il fatto che in individui senza malattie del cuore tale smorzamento non si verifica, il fatto che facendo agli stessi infermi con ipofonesi auricolare sollevare le scapole, la ipofonesi resta immutata, ci ha persuasi che le scapole istesse non hanno alcuna parte nella genesi del fenomeno.

Dunque lo smorzamento di suono che si verifica in corrispondenza delle apofisi spinose della 4ª, 5ª e 6ª vertebra dorsale e talora solo sulla 5ª è dovuto ad un ingrandimento dell'auricola sinistra (*ipofonesi auricolare*); e tale ingrandimento essendo principalmente in rapporto con i vizi mitralici e specie con la stenosi, l'ipofonesi auricolare si verificherà a preferenza nelle affezioni mitraliche.

Come per l'ingrandimento dell'auricola sinistra, così anche l'ingrandimento del ventricolo sinistro, che ha tanta parte nella costituzione della faccia posteriore del cuore, si può tradurre con una zona di suono ipofonetico in corrispondella 7ª ed 8ª apofisi spinosa delle relative vertebre dorsali; ed infatti noi in diversi casi d'insufficienza aortica con forte ipertrofia e dilatazione del cuor sinistro abbiamo potuto constatare la detta zona ipofonetica di suono. Ed in un infermo, del quale più sopra abbiamo tenuto parola, e in cui si constatò all'au-

topsia un cuore in toto ipertrofico e dilatato, ma specie nel ventricolo sinistro, noi ponemmo in rilievo una zona di suono fortemente ipofonetico, quasi ottuso. Tale infermo, dapprima ricoverato nella sezione medica dell'ospedale di Santo Spirito, diretta dal prof. Zeri, fu poi trasferito in clinica, ed il rilievo semeiotico potè essere apprezzato da tutti gli studenti, che in quei giorni frequentarono la scuola.

L'ipofonesi ventricolare però non è così frequente come la auricolare; e ciò trova spiegazione nel fatto che l'asse del cuore è diretto obliquamente dall'alto in basso, da destra a sinistra e dall'indietro in avanti, e che quindi la sezione superiore o auricolare del cuore (cuor posteriore di Morgagni) è più prossima dell'inferiore, o ventricolare, alla colonna vertebrale.

Però il fatto che in taluni casi di palese e forte ingrandimento del cuore e specie del cuor sinistro non si ha zona alcuna d'ipofonesi vertebrale, non infirma quel che da noi si viene affermando; e se il fenomeno manca, ciò deve dipendere da speciali fattori, fra i quali certamente lo stato dei polmoni, ma che noi in questo lavoro non vogliamo analizzare.

Ad ogni modo la ipofonesi vertebrale ventricolare è da porsi accanto alla ipofonesi auricolare; essa è rappresentata da uno smorzamento di suono che si apprezza sulla 7ª ed 8ª apofisi spinosa delle corrispondenti vertebre dorsali e sta a significare principalmente un ingrandimento del cuor sinistro.

Quando poi il cuore è ingrandito in toto e sia nella sezione auricolare che nella ventricolare, la ipofonesi si può estendere dalla 4ª o 5ª apofisi all'8ª, come era appunto nel caso dianzi citato.

Oltre a tale ipofonesi cardiaca noi abbiamo potuto mettere in rilievo in taluni casi una ipofonesi aortica, e ciò principalmente per ectasia dell'arco e della prima porzione dell'aorta toracica.

Già sin da quando pubblicammo il primo lavoro sulla percussione della colonna vertebrale, noi, per rispetto all'ectasia dell'aorta ed ai tumori del mediastino posteriore, ci esprimevamo così: che un aneurisma e, generalizzando, un tumore qualsiasi, il quale abbia sede nel mediastino posteriore e specie nel tratto che va sino alla biforcazione della trachea, è capace di dare alla percussione della colonna dorsale una riduzione ottusa di suono a quel livello dove esso tumore ha sede. Tale conclusione la formulammo in base ad osservazioni raccolte e fra le altre citammo quella di un infermo con aneurisma della faccia posteriore dell'arco dell'aorta, svolgentesi in alto, e nel quale infermo si aveva una riduzione ottusa di suono in corrispondenza delle tre prime vertebre dorsali. Noi abbiamo raccolto un'altra osservazione pressochè analoga; e sulla base di questi fatti possiamo pure affermare che in talune contingenze un'ectasia dell'arco dell'aorta o del primo tratto dell'aorta toracica si può appalesare col rilievo semeiotico della ipofonesi vertebrale; quindi *ipofonesi aortica,* a simiglianza della ipofonesi cardiaca, auricolare e ventricolare.

L'ipofonesi aortica, quando esiste, corrisponde alle prime due o al massimo alle prime tre apofisi spinose delle relative vertebre dorsali.

Noi peraltro abbiamo riscontrato una leggera ipofonesi aortica anche in in-

dividui che presentavano i segni di un'ectasia dell'aorta ascendente e dell'arco (ottusità debordante sottosternale, pulsazione aortica facilmente raggiungibile del giugulo, sollevamento delle succlavie); cosicchè la ipofonesi aortica potrebbe essere segno riscontrabile più frequentemente di quello che non appaia da ciò che più avanti diciamo; ma su tale questione vogliamo mantenerci ancora in prudente riserbo.

All'infuori delle citate condizioni d'ingrandimento delle diverse cavità del cuore e dell'aorta noi abbiamo riscontrato una netta zona d'ipofonesi vertebrale in un caso di pericardite essudativa, con cospicuo versamento liquido nella cavità del pericardio. Tale zona d'ipofonesi si estendeva dall'apofisi spinosa della 4ª vertebra dorsale a quella della 7ª; corrispondeva cioè presso a poco alla proiezione del cuore sulla colonna vertebrale. Nei giorni consecutivi con la scomparsa del versamento si notò anche la scomparsa della ipofonesi.

* * *

Dopo tale breve esposizione dei fatti ci domandiamo: quale importanza pratica hanno le nostre ricerche e le nostre deduzioni?

Già da tempo diversi autori, come il Piorry, l'Ewart, il Teissier, il Liskenewski e ultimamente il Ferrannini e l'Arnone, avevano ricercato una ottusità posteriore del cuore; però gli studi ed i tentativi fatti approdarono a risultati dubbiosi e di scarso valore pratico.

Ferrannini ed Arnone, nel loro lavoro, pubblicato nel gennaio 1903, affermarono che si poteva mettere in rilievo una ottusità posteriore del cuore, percuotendo sul dorso ed a sinistra della colonna vertebrale; però tale rilievo semeiotico era ed è difficilmente constatabile e per apprezzarlo occorre una speciale educazione dei sensi. L'ottusità di cui parlano i citati autori avrebbe forma triangolare (triangolo retto, disposto completamente a sinistra della colonna vertebrale, con un cateto lungo la colonna, l'altro cateto in basso e sito trasversalmente e l'ipotenusa all'esterno), e le sue dimensioni starebbero in rapporto con quelle dell'aia ottusa anteriore, cosicchè mentre l'aia normale misurerebbe in lunghezza centimetri 8,5-10 sulla colonna vertebrale e trasversalmente centimetri 6-7, in casi d'ingrandimento del cuore e specie nei casi di doppio vizio mitralico i limiti di quest'aia si estenderebbero sensibilmente in senso trasversale e più ancora in senso longitudinale, specialmente in alto per l'ingrossamento del seno sinistro.

Ora tali ricerche sono restate senza un'eco nella semeiotica e nella clinica, principalmente per l'oscurità dei segni e la difficoltà del metodo d'indagine proposto.

Non così della ipofonesi vertebrale, da noi ricercata e posta in rilievo.

Il metodo di percussione è semplice; il rilievo semeiotico è per lo più facilmente apprezzabile; all'infermo non si procura disagio o molestia di sorta.

La ipofonesi vertebrale è un segno di abnorme posizione e grandezza dell'aorta e del cuore e delle singole cavità di quest'ultimo, talora della cavità pericardica; non esiste in individui sani; compare quando l'aorta è ectasica, quando il cuore è ingrandito nell'uno o nell'altro segmento ed avvicinato alla colonna vertebrale, quando il pericardio è disteso da liquido abbondante; e a seconda dell'altezza alla quale essa ipofonesi si rileva si può concludere per una abnormità a carico dell'aorta (ipofonesi aortica), o dell'orecchietta sinistra (ipofonesi auricolare) o del ventricolo omonimo (ipofonesi ventricolare), o di tutto il cuore o del pericardio (ipofonesi *cardiaca* o *pericarditica*).

Da questa possibilità scaturisce il valore pratico del segno e della ricerca.

Nel quartiere medico dell'ospedale, diretto dal prof. Zeri, è attualmente ricoverato un giovane di 24 anni, affetto da broncoalveolite cronica tubercolare e da una malattia dell'apparato circolatorio, diagnosticata dal prof. Zeri come stenosi periferica dell'arteria polmonare, dovuta a strozzamento del vaso per retrazione cicatriziale della pleura circostante, cronicamente infiammata. Ebbene la prima ipotesi che si formula a letto di questo infermo è di insufficienza mitralica.

Difatti il cuor destro è un po' debordante, si ode sulla sede della punta un rumore di soffio intenso, sistolico; l'infermo è intensamente cianotico ed affannato. Qui non citiamo tutti i criteri differenziali per i quali si è stati indotti a diagnosticare una stenosi periferica dell'arteria polmonare piuttosto che una insufficienza mitralica; ma il fatto si è che in questo infermo, pur essendo il torace piatto e sottile sì da rendere bene manifeste le diversità di suono della colonna vertebrale, manca ogni zona d'ipofonesi vertebrale; dunque non v'è ingrandimento dell'auricola sinistra. Ciò viene a conferma della diagnosi enunciata e mostra qual valore clinico possa acquistare il segno e la indagine da noi proposta.

Concludiamo brevemente dicendo:

Il cuore e l'aorta ingranditi, talora il pericardio disteso da liquido, danno rilievo semeiotico percussorio sulla colonna vertebrale e propriamente sulle vertebre cardiache di Giacomini e sulle vertebre sopracardiache, unendo all'unica descritta da Giacomini come sopracardiaca (la 4ª dorsale), anche le altre due o tre soprastanti.

Tale rilievo semeiotico è rappresentato da una zona d'ipofonesi; la quale, se è a livello delle apofisi spinose della 2ª e 3ª vertebra dorsale si deve attribuire all'aorta (*ipofonesi aortica*); se è a livello delle apofisi della 4ª, 5ª e 6ª e talora solo della 5ª si deve attribuire all'auricola sinistra (*ipofonesi auricolare*); se è a livello della 7ª ed 8ª si deve attribuire al ventricolo sinistro (*ipofonesi ventricolare*). Una zona d'ipofonesi che si estenda a tutta la proiezione del cuore sulla colonna vertebrale può esser dovuta ad un forte ingrandimento di tutto il cuore, o ad un ingrandimento del cavo pericardico disteso da liquido.

La ipofonesi auricolare è più frequente e costante della ventricolare; e la prima si verifica a preferenza nelle affezioni mitraliche, la seconda nelle ma-

lattie che si accompagnano a forte ingrandimento del ventricolo sinistro e quindi specialmente nell'insufficienza aortica.

***

(Ringrazio il prof. Zeri di avermi permesso di utilizzare il ricco materiale della sua corsia e di essermi stato largo di consigli e di aiuto).

Febbraio 1904.

V.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

Contributo al ricambio, alla patogenesi ed all'uropoiesi del diabete insipido

per il dottor ALFREDO ROSSI.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 3*).

Ma, per venire finalmente ai nostri casi, in qual modo vanno essi interpretati?

Lasciamo da parte il secondo di essi, che non fu studiato sufficientemente da questo punto di vista, e limitiamoci a considerare gli altri due.

Per maggior chiarezza richiamo brevemente alla memoria alcune notizie più importanti di essi.

Nel primo caso si tratta d'un giovanetto, che è colpito da un trauma al capo e subito dopo nota aumento della sete e dell'urina. I fatti migliorano in capo a qualche tempo; ma dopo alcuni anni di bel nuovo cominciano, quasi improvvisamente, ad insidiarne il benessere. Malgrado un paziente e ripetuto interrogatorio, non mi riesce di decidere a quale dei due fatti spetti cronologicamente il primo posto. L'ammalato è obbligato dalla sete a bere spesso, ma in certe ore della notte, massime le prime dopo la mezzanotte, si desta con un senso di grande arsura alla gola ed è costretto a inghiottire molta acqua. In complesso però la sete è lungi dall'essere spinta a quel grado, nè si manifesta con quel carattere speciale di bisogno imperioso, come in certi casi è stato descritto e come si osserva nell'altro infermo. Il turgore della pelle e delle mucose è normalmente conservato. L'esame del sangue basato sia sulla numerazione de' suoi elementi, sia sulla determinazione del punto di congelamento dimostra una concentrazione un po' superiore alla normale.

Io ritengo che questo caso debba essere annoverato fra quelli, nei quali il punto di partenza risiede in un aumento primitivo del flusso orinario. E ciò, malgrado che clinicamente manchino alcuni segni, i quali, come abbiamo veduto precedentemente, sono stati ritenuti e dichiarati propri dei casi di questa natura, come il forte prosciugamento dei tessuti, rilevabile dalla secchezza della pelle e delle mucose visibili; ma il fatto della maggiore concentrazione del sangue, sebbene di lieve grado, si oppone ad un'interpretazione diversa. Maggiore concentrazione rilevata proprio nelle ore successive a quelle, in cui l'infermo avvertiva il maggior stimolo a bere ed introduceva una maggiore quantità d'acqua. Segno questo che l'acqua introdotta veniva rapidamente eliminata per l'esagerato lavoro del rene, nè arrivava, per così dire, a saturare la massa del sangue, che reclamava quindi nuova introduzione.

L'altro infermo (caso III), è colto a un certo momento della sua vita, senza causa apprezzabile, dai sintomi del diabete insipido, i quali s'iniziano, stando al suo racconto, con un aumento abnorme della sete. È certo che la sua attenzione fu portata prima su questo, che sugli altri fatti, cioè s'avvide dell'aumento dell'orina, quando già da qualche tempo era stato rimarcato l'aumento della sete. Quando si presenta alla nostra osservazione, l'uno e l'altro avevano già toccato un grado assai elevato. L'orina oscillava fra 10-15 litri nelle 24 ore. Il peso del corpo era diminuito di parecchi chilogrammi e la diminuzione continuò gradatamente sotto i nostri occhi. La sete è vivissima; non ha rapporto coi pasti, nè colle singole ore del giorno. Si manifesta talora in modo quasi improvviso, violento e impedisce all'infermo quasi di parlare. È obbligato a correre alla fonte per rifornire la sua bottiglia e a trangugiare un litro d'acqua tutto d'un fiato. Ho assistito qualche volta a questi fatti veramente singolari! Il sangue non presenta alcuna differenza da quello d'un sano, nè per i suoi elementi, nè per la sua concentrazione.

Questo caso differisce dal precedente. Là esiste polidipsia, ma in grado modico, qui la polidipsia raggiunge un grado altissimo. Là la sete si manifesta in modo bensì fastidioso ed insistente, ma con note non dissimili da quelle che si riscontrano in un soggetto sano che abbia, a cagion d'esempio, perduto acqua per abbondanti sudori. Qui per contro la sete si appalesa con caratteri speciali, perchè, oltre alle consuete sensazioni di secchezza, di sapore amaro alla bocca, al palato, al faringe, l'infermo è preso da gran molestia generale, da un bisogno smanioso d'acqua che non può minimamente indugiare a soddisfare. Inoltre nell'un caso i due fatti si sono iniziati e svolti, per quanto pare, contemporaneamente, nell'altro abbiamo ragione di ritenere che la sete abbia preceduto ed abbia aperto la via alle altre molestie. Finalmente, quel che è più, troviamo una differenza nella costituzione del sangue. L'avere questo, nell'ultimo caso, una concentrazione normale indica chiaramente che non esisteva alcun segno di prosciugamento nei tessuti e nel sangue stesso, e che perciò non partiva da questi lo stimolo primo, diretto a richiamare acqua dal di fuori; questa invece era, verosimilmente, richiamata da stimoli abnormi che è difficile definire e determinare, ma è possibile ammettere sulla scorta dei fatti diretti osservati nell'infermo.

Sapendo che il valore della pressione osmotica d'una soluzione indica il potere d'assumere acqua della soluzione stessa, conoscendo che il valore della pressione osmotica è indice, per la cellula, del potere di assumere acqua dal mezzo che la circonda, possiamo pensare, trasportando per analogia la medesima legge agli elementi del sangue, che questi, secondo il grado di maggiore o minore concentrazione molecolare, siano indotti, coll'intermediario dei tessuti, a richiamare o meno dal di fuori il solvente, che dà luogo all'equilibrio.

Perciò possiamo ritenere che i fenomeni morbosi di questi due casi abbiano un punto di partenza diverso, che nell'uno è l'aumento della diuresi, nell'altro l'aumento della sete. È naturale che quando uno dei due fatti è stabilito, trascina seco l'altro necessariamente, per cui diventano strettamente dipendenti l'uno dall'altro e la causa si confonde coll'effetto.

*
* *

Venuti in questo concetto, ci si presenta naturalmente la domanda: qual è il momento che determina l'aumento della sete, quale l'intimo meccanismo per cui si effettua una così cospicua esagerazione nel lavoro del rene?

Rispetto al primo quesito, dobbiamo anzitutto osservare che la parola *sete* ha qui un valore più ampio di quello che ha comunemente, significando in generale l'impulso al bere prodotto da una causa più intima, che non sia quella che la determina abitualmente.

La comune sensazione della sete ha luogo per povertà d'acqua nei tessuti, qualunque ne sia la causa, ed è provocata, com'è noto, da stimolazioni delle terminazioni nervose periferiche delle prime vie dell'apparato digerente - bocca, palato, faringe - in modo che si localizza in queste parti il senso della sete, come si localizza quello della fame nello stomaco. Ma già Nothnagel (21), a proposito del caso da lui illustrato, si era domandato se, oltre che da questi eccitamenti periferici, non potesse la sensazione della sete essere provocata anche indirettamente dai centri nervosi. Egli fu condotto a questo avviso dal fatto che nel suo polidiptico nulla poteva far attribuire la polidipsia a stimolazioni della bocca, del faringe, ecc., perchè queste regioni erano normalmente umettate e perchè il ghiaccio non riusciva a calmare quasi affatto la sete.

Ma v'ha di più.

È indubitato che il modo come si presenta la sete in certi casi di diabete insipido è, come fu già detto ripetutamente, molto diverso dall'ordinario. Il fatto che l'ammalato è colto dal bisogno impellente, smanioso d'acqua e che tale bisogno s'accompagna con perturbamenti nervosi generali innegabili fa accarezzare l'idea che la sete dipenda da una causa più intima e più riposta, senza l'intermediario della mancanza d'acqua nell'organismo, alla quale non può essere estraneo il sistema nervoso centrale. In questo adunque dobbiamo ricercarla, e su ciò non mi pare vi possa essere dubbio; il difficile si è lo stabilire se esista e quale sia questo punto determinato dal sistema nervoso, in cui si possa loca-

lizzare il centro della sete, perchè finora nè la clinica, nè la patologia sperimentale hanno potuto additarcelo.

Veniamo al secondo quesito, cioè quello della poliuria. Non avendo dati per ammettere nel rene alterazioni anatomiche grossolane, si è cercato naturalmente di ripetere il momento, che spiega il fenomeno della poliuria in semplici perturbamenti della funzione renale. E poichè questa è la risultante di più fattori variamente intepretati e valutati, così furono i perturbamenti funzionali riposti ora nell'uno, ora nell'altro di tali fattori. La ragione di questo disaccordo dipende dal dibattito che ancora sussiste sul meccanismo dell'uropoiesi normale, uno dei più ardui problemi di fisiologia. Siccome da essa dobbiamo prendere le mosse per decidere se ed in quale dei fattori che compongono questa complessa funzione stia la modificazione che ci rende conto della poliuria nel diabete insipido, così è d'uopo che ci addentriamo alcun poco nelle nozioni che possediamo sulla fisiologia del rene, e vediamo come le varie dottrine si possano conciliare colle deviazioni che rintracciamo nel diabete insipido.

Questo studio fu già oggetto d'interessanti osservazioni da parte di Ascoli a proposito del caso di diabete insipido da lui studiato. Vediamo quali sono le applicazioni e le considerazioni che offrono i nostri casi.

Il Ludwig (27), com'è noto, è autore d'una dottrina sulla funzione del rene, la così detta dottrina meccanica, la quale ripete il processo della secrezione orinaria unicamente da ragioni meccaniche, e due sono precisamente i processi che darebbero luogo alla formazione dell'orina. Il primo sarebbe un processo di filtrazione, il secondo un processo di assorbimento. Attraverso ai glomeruli di Malpighi filtrerebbe l'acqua e tutti i componenti solidi dell'orina; percorrendo i canalicoli orinari questa miscela, che avrebbe la medesima composizione e concentrazione del sangue e differirebbe da questo solo in quanto non ne contiene le sostanze colloidi, si concentrerebbe per un assorbimento d'acqua.

Il processo della filtrazione è determinato da uno squilibrio di pressione fra il sangue circolante nei vasi del glomerulo e lo spazio compreso fra i due foglietti della capsula del Bowmann; quello dell'assorbimento è determinato da uno squilibrio nella tensione osmotica fra il liquido contenuto nei canalicoli proveniente dai glomeruli e la linfa contenuta negli spazi intertubulari, che avendo una pressione osmotica maggiore per la perdita d'acqua subita dal sangue nei glomeruli determina per osmosi un passaggio d'acqua dal lume tubulare.

Non è qui il luogo di occuparci delle obbiezioni e delle dispute che ha suscitato tale dottrina; vediamo solamente se alla stregua dei fatti da essa sostenuti arriviamo a dare una soluzione al nostro quesito.

A prima giunta l'estrema diluizione riscontrata nell'orina parrebbe consolidare la teoria del Ludwig, in quanto annullerebbe una delle obbiezioni più gravi allegate contro di essa, la quale muove dal fatto, che nella norma la concentrazione molecolare dell'orina è assai maggiore che quella del sangue ($\Delta = -1,3^\circ - 2,2^\circ$ secondo Koranyi (28); $\delta = -0,56^\circ$), cosa che non si concepisce ammettendo col Ludwig un assorbimento d'acqua nei tubuli per uno squilibrio osmotico fra il sangue e l'orina: in tal caso la tensione osmotica di questa potrebbe essere

minore od uguale a quella del sangue, non mai maggiore. Non si spiega perchè ad uno squilibrio osmotico se ne sostituisca un altro in senso inverso. Ma se tale dissidio, che esiste in condizioni fisiologiche, cade dinanzi alle condizioni trovate nei nostri casi per essere la concentrazione dell'orina al disotto di quella del sangue, un fatto vi è inconciliabile colle vedute della dottrina meccanica: se noi dobbiamo ammettere che le nostre orine molto diluite hanno già subito, quando abbandonano l'emuntorio renale, un condensamento nei tubuli, ne viene che il liquido filtrato dai glomeruli era necessariamente più diluito ancora ed enormemente più diluito del sangue, di cui dovrebbe, se si trattasse d'un semplice fatto di filtrazione, inteso in senso chimico, contenere la medesima quantità di sostanze cristalloidi ed avere la medesima concentrazione. Dunque l'estrema diluizione dell'orina è in aperta contraddizione colla dottrina del Ludwig, salvo che non si voglia ammettere un'estrema diluizione anche del sangue, che non fu riscontrata nei nostri casi. Del resto vediamo che anche nei casi in cui si ha un aumento nella diluizione del sangue, non per questo l'orina presenta l'estrema diluzione del diabete insipido (ad esempio l'anemia perniciosa).

Il Sobieranski (29) modificò la dottrina del Ludwig riconoscendo bensì i medesimi fattori nella formazione dell'orina, cioè filtrazione glomerulare e condensazione tubulare, ma ripetendo quest'ultima non più da un semplice fenomeno fisico-chimico di osmosi, bensì dall'intervento attivo degli epiteli dei canalicoli, ai quali competerebbe la proprietà d'un assorbimento vitale. Ma anche tale modificazione non compone la divergenza, perchè rimane sempre da spiegarsi la fortissima diluzione del liquido filtrato dai glomeruli, rispetto a quella del sangue, da cui proviene.

Si presenta invece molto naturale un'altra possibilità: se la concentrazione dell'orina normale deriva da un reiterato assorbimento attraverso al rene, in qualunque modo esso avvenga, possiamo pensare che la poliuria del diabete insipido dipenda dalla riduzione o dalla soppressione di tale assorbimento. Questa possibilità, ammessa da Tallqvist (8) e molti altri, mi pare che abbia per sè poca probabilità. Prescindendo dal fatto che tale assorbimento è soltanto un'ipotesi, nè ha trovato finora una conferma irrefragabile in risultati sperimentali positivi, ammettiamo pure che esso si verifichi; ma il dire che la sua sospensione spiega la maggior durevole diluzione dell'orina non distrugge però il grave ostacolo già sopra segnalato contro l'ipotesi del Ludwig e del Sobieranski. Oltre a ciò, non sapremmo quali fatti invocare per spiegare proprio qui la sua soppressione, dal momento che, se è lo squilibrio della tensione osmotica quello che lo determina, questo nel diabete insipido non è certo diminuito; se è una funzione vitale specifica degli epiteli, non si comprende perchè questa debba d'un tratto tacere, senza che la minima lesione ne dia la ragione; finalmente, se l'unica funzione di tali epiteli è, secondo i suddetti autori, quella dell'assorbimento, ammetterne la sospensione equivale a togliere a tutto il sistema canalicolare del rene la sola parte che gli viene riconosciuta nella formazione dell'orina, a ridurre tutta la funzione renale al solo glomerulo e i tubuli a semplici canali espulsori.

Ciò contrasta troppo in verità col grande sviluppo che questi ultimi hanno

nella ghiandola orinaria ed implica un distacco troppo radicale dalle leggi che governano la fisiologia del rene. Perciò, o l'assorbimento non si ammette mai, o, se si ammette, non si vede la ragione che spieghi in questi casi la sua completa o quasi completa soppressione.

Laonde, nè la dottrina del Ludwig, nè quella del Sobieranski, uguali del resto nella loro essenza, reggono di fronte a casi di orine molto diluite, nè, ponendoci sulla scorta loro, s'arriva a dare della poliuria un'adeguata spiegazione.

Recentemente venne proposta da Koranyi (28) una nuova teoria sull'uropoiesi, la quale si può enunciare brevemente così:

Dai glomeruli viene secreta una soluzione pura di cloruro di sodio, variabile per quantità, di concentrazione pressochè uguale a quella del sangue: questo liquido clorurato nel suo passaggio attraverso ai canalicoli viene in parte riassorbito per un'attività specifica degli epiteli di rivestimento, mentre attraverso alle pareti dei tubuli avviene uno scambio equimolecolare fra le molecole clorurate del liquido assorbito e le molecole aclore — scorie elaborate — del sangue.

Questa teoria, che per l'autorità della provenienza, per l'originalità del concetto, per l'ampiezza dei dati analitici sui quali venne edificata, avea destato grande interesse fra gli studiosi, facendo nascere la speranza non solo di nuova attesa luce sulla fisiopatologia dei reni, ma anche di feconde applicazioni alla clinica, incontrò via via non pochi ostacoli e non lievi eccezioni a misura che essa veniva applicata alla patologia. Perciò venne fatta oggetto di discussione e di critica da parte di parecchi osservatori [Ascoli (11), De Grazia (30), Licci (31), Bottazzi e Pierallini (32)], che ricorsero ad essa nell'interpretazione di fenomeni attinenti alla funzione renale. Merita quindi di vedere il più brevemente possibile com'essa si accordi coi dati delle nostre ricerche, limitandoci ad applicarne alcuni dei punti più salienti ed omettendo l'esposizione dettagliata e molti dei numerosi e non semplici calcoli, ormai noti e ripetuti, su cui essa è fondata.

Il Koranyi valutò in moltissimi casi il quoziente $\frac{\Delta}{\text{Na Cl}}$, ossia il rapporto fra il punto crioscopico dell'orina ed il suo contenuto percentuale di cloruro sodico. Egli vide che mentre Δ è molto oscillante, $\frac{\Delta}{\text{Na Cl}}$ sta entro limiti ristretti, dalla qual cosa conchiuse che una parte delle molecole solide totali disciolte nell'orina, meno variabile, è data dal cloruro di sodio.

Infatti, se Δ, dividendo, è molto variabile e $\frac{\Delta}{\text{Na Cl}}$, quoziente, lo è poco, necessariamente Na Cl dev'essere quasi costante, in rapporto alle altre sostanze che fanno variare Δ. Ora, poichè l'attività degli scambi fra molecole clorurate e molecole aclore dipende dal tempo, ond'esse stanno a contatto nei canalicoli, per modo che quanto più lenta è la corrente in essi, tanto più cloruro di sodio viene riassorbito e tanto maggiore quantità di sostanze escrementizie passa nell'orina, così $\frac{\Delta}{\text{Na Cl}}$ può valere come misura del tempo che la soluzione clorurata impiega nell'attraversare i canalicoli e quindi ci può informare sul grado di funzionamento dell'apparecchio tubulare del rene. E poichè, d'altra parte, la corrente dei canalicoli sta in ragione diretta della velocità di secrezione dei capillari glomeru-

lari, perciò $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ dipende ed è misura della velocità con cui si effettua la circolazione renale. Se la velocità aumenta, diminuisce Na Cl e quindi aumenta il quoziente $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ o viceversa.

Traducendo questo quoziente in cifre, in base ai valori ottenuti nei casi da me presi in esame, troviamo, nel I, II, IV, IX giorno di esperimento, $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ uguale rispettivamente a: 1. 90; 1. 44; 1. 26; 1. 52, e, nei due giorni dell'esame fatto fuori dell'esperimento (pag. 113), uguale rispettivamente a 1. 11; 1. 85. Ora in condizioni normali, secondo i numerosi dati di Koranyi, $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ sta fra 1. 23 e 1. 69.

Quindi le nostre cifre oscillano entro limiti molto più ampi; per cui, accettando il postulato di Koranyi, saremmo indotti a ritenere che la velocità circolatoria del rene e gli scambi equimolecolari intratubulari nel nostro infermo sono molto variabili: ora molto veloce, rispettivamente molto attivi; ora molto lenta, rispettivamente molto depressi, e che le variazioni seguivano da un giorno all'altro senza causa determinata. Di più osserviamo che, contrariamente ai risultati di Koranyi, Δ è poco oscillante, quindi le forti oscillazioni di $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ devono essere necessariamente legate al fattore Na Cl, il che contrasta evidentemente con uno dei capisaldi della legge di Koranyi, che cioè la quantità percentuale di cloruro di sodio calcolato nell'orina delle 24 ore rappresenti, relativamente alle sostanze solide totali disciolte, una quantità quasi costante. Ma un altro fatto importante scaturisce ancora da queste cifre: *Se il parallelismo fra Δ e $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ viene a mancare, ne consegue che il quantitativo d'acqua e di cloruro sodico non dipende, almeno nel nostro caso, dalle medesime leggi, ma da leggi e fattori diversi; l'uno può variare indipendentemente dall'altro.*

Nel terzo caso l'analisi dell'orina riportata a pag. 116 dimostra $\frac{\Delta}{Na\,Cl}$ = 0. 83; 0. 99, valori che ammettono un aumento nella funzione circolatoria del rene, quale è logico ritenere, ed armonizzano così colle vedute di Koranyi.

Uno degli argomenti, donde la dottrina di Koranyi trae origine e vigore, si è quello che riguarda lo studio comparativo dell'orina e del sangue, dal quale l'autore è condotto a stabilire che, in relazione al numero delle molecole totali, il sangue è più ricco di molecole clorurate che l'orina e che in questa manca precisamente la quantità di cloruro sodico equivalente alla quantità di molecole aclore che contiene, e che hanno sostituito nell'attraversare il sistema canalicolare altrettante molecole clorurate (il numero delle molecole aclore del sangue sta al numero delle molecole clorurate, come il numero delle molecole aclore dell'orina sta al numero delle molecole totali disciolte in essa — molecole clorurate + molecole aclore —). In base a ciò il Koranyi propone un calcolo molto semplice per ottenere dall'orina un liquido simile al sangue, almeno per quanto riguarda la concentrazione molecolare ed il numero delle molecole disciolte nell'unità di volume ed il quantitativo di cloruro di sodio. Con questo calcolo noi potremmo risalire alla soluzione clorurata secreta dai glomeruli e sottraendo da essa la quantità dell'orina emessa nelle 24 ore, avere una nozione esatta sulla quantità di liquido assorbito nei canalicoli. Il procedimento consiste unicamente nell'aggiungere all'orina tanto cloruro di sodio quanta è la quantità equivalente alle molecole aclore in essa contenute ed allungare con acqua fino ad avere l'indice crioscopico del sangue (— 0. 56°).

Applichiamo il calcolo proposto da Koranyi ai valori determinati nel primo caso comparativamente sul sangue e sull'orina. Cominciamo dal primo esame. Nelle 24 ore furono

eliminati 7240 cmc. d'orina, con $\Delta = 0.28$; cloro espresso quale cloruro di sodio = gm. 18,27. Il cloruro di sodio equivalente alle sostanze disciolte è $\frac{0.28 \times 72.4}{0,613} = 33.01$ (1).

Poichè il cloruro di sodio contenuto nell'orina è di gm. 18.27, l'equivalente in cloruro di sodio dei corpi aclori sarà di 33.01 — 18.27 = 14.74. Quindi, per ottenere dall'orina un liquido simile al sangue, è necessario aggiungere all'orina gm. 14.74 di Na Cl. Allora questa orina conterrà gm. 33.01 di cloruro sodico + gm. 14.74 ossia 47.75. Ora, δ è uguale a — 0.605 e quindi il suo equivalente in Na Cl sarà $\frac{0.605}{0.613}$ per cento = 0.98 per cento. Per riportare dunque l'orina così addizionata di Na Cl al punto di congelamento del sangue occorrerebbe diluirla con acqua fino ad avere la massa complessiva che viene espressa da $\frac{47.75.100}{0.98}$ = cmc. 4872. Ed essendo la quantità dell'orina cmc. 7240, è chiaro che noi dovremmo, nonchè diluirla, anzi concentrarla per avere un liquido simile al sangue. E allora, come ammettere che ne sia stata assorbita una parte?

Ripetendo il medesimo calcolo per i dati trovati nello stesso ammalato in un altro esame (il 6-4), arriviamo al risultato che i 7000 cmc. d'orina emessi nelle 24 ore dovrebbero essere riportati a 5200.

Similmente, nel II caso, gli 11680 cmc. d'orina dovrebbero essere portati a 4870 e nel III caso 14500 a 3875 e rispettivamente 12280 a 6725.

Ma c'è di più. Essendosi presentato alla mia osservazione un infermo, che nella convalescenza d'una polmonite crupale grave, presentò per lo spazio di 15 giorni un'abbondante poliuria, ho colto l'occasione per esaminare l'orina ed ho trovato:

	Il 20-1-03	Il 26-1-03
Quantità	8500	4700
Densità	1006	1008
NT	29.51	18.604
Na Cl	28.2	21.3
Δ	— 0.33°	— 0.50°

Applicando a queste cifre la formola di Koranyi poc'anzi esposta, otteniamo che nell'esame fatto il 20-1 il risultato è uguale a quelli trovati nel diabete insipido, perchè risulta che l'orina dovrebbe essere più concentrata e non diluita (8500 cmc. d'orina dovrebbero essere riportati a 6802). Nell'esame del 26-1, invece, 4700 cmc. dovrebbero essere allungati fino a 6232, quindi l'ipotesi dell'assorbimento non è contrario al risultato ottenuto. Ma, ad eccezione di quest'ultimo caso, in tutti gli altri i risultati avuti tolgono all'ipotesi dell'assorbimento tubulare ogni valore.

Questo fatto collima perfettamente con quello già ricavato in altro modo da Ascoli, applicando ai valori del caso da lui studiato la formola proposta da Koranyi per determinare la concentrazione della soluzione salina riassorbita nei tubuli. La formula è:

$$n = \frac{100\ (a - \text{Na Cl})}{y - x}$$

dove Na Cl significa il contenuto di cloruro sodico dell'orina; x la quantità dell'orina; a la

(1) Il numero delle molecole d'una soluzione si esprime col numero delle molecole di una quantità corrispondente di cloruro sodico, che è l'equivalente molecolare espresso in cloruro di sodio ed è dato dalla formula $\frac{\Delta}{0.613}$ %, dove Δ è il grado crioscopico della soluzione e 0.613 % quello d'una soluzione all'1 % di cloruro sodico. Essendo x i cmc. della soluzione, la quantità equivalente della soluzione in cloruro di sodio sarà $\frac{\Delta\ x}{61.3}$ o, ciò è lo stesso, $\frac{\Delta\ (x : 100)}{0.613}$.

quantità di cloruro di sodio equivalente alle sostanze totali disciolte nell'orina e che si calcola secondo la formula testè indicata; y la quantità del liquido clorurato secreto dei glomeruli che si calcola in base alla formula $y = 109.5$ ($2a$ — Na Cl); y-x la quantità di liquido assorbito nei tubuli; n la concentrazione di questo liquido.

Valendosi dei dati numerici di due esami eseguiti sopra singole porzioni d'orina, Ascoli trovò che tanto n, quanto y-x diventavano valori negativi.

Vediamo quale risultato si ha applicando i valori calcolati sulla quantità totale delle 24 ore:

	Data	y	y-x	n
I Caso	1-4-03	5241	— 1999	— 0,74
Id.	6-4	5382	— 1618	— 1,2
II Caso	10-3	4861	— 6819	— 0,2
III Caso	8-1	3920	— 10580	— 0,07
Id.	12-2	6657	— 5623	— 0,30
Polmonitico	26-1	6055	1355	1,25
Id.	20-1	6920	— 1580	— 1,10

Adunque anche in tutti questi casi i valori, che dovrebbero indicare la quantità di liquido riassorbito e la sua concentrazione, diventano numeri negativi e quindi, lungi dall'essere riassorbito, il liquido secreto nei glomeruli acquisterebbe maggior diluizione.

Ond'è che, prescindendo pure da alcune altre considerazioni che ancora potrebbero farsi dinanzi a questi reperti e a quelli esposti dianzi, emerge la conclusione che le vedute di Koranyi cadono irrevocabilmente di fronte ad orine diluite, e non solo nei casi di diabete insipido, nei quali si potrebbero invocare — seppure — delle alterazioni in qualche parte del rene, ma anche nei casi, in cui la poliuria è affatto transitoria e non rappresenta se non un fatto che si suole riscontrare, in misura più o meno pronunziata, nella convalescenza di morbi acuti da infezione.

* * *

Abbiamo appreso che l'ostacolo maggiore incontrato a conciliare il fenomeno della poliuria colle dottrine di Ludwig, Koranyi e le altre affini, è quello creato dall'ipotesi dell'assorbimento intracanalicolare. Ipotesi, che, come fu già detto sopra, non ha a favor suo alcun fatto sanzionato da riprove sperimentali; che anche in condizioni normali riesce poco comprensiva, non sapendo ammettere come il rene debba compiere doppio lavoro per ottenere un unico effetto; che diviene assolutamente inconciliabile coi casi di diabete insipido e in genere di orine molto diluite, le quali abbiano un punto di congelamento inferiore a quello del sangue. Perciò s'impone la conclusione che da altre vedute e da altri concetti sul lavoro fisiologico del rene dobbiamo partire per giungere a dare un'interpretazione del modo come questo si compie nella poliuria del diabete insipido.

Su questa via ci soccorrono due fatti importanti. L'uno è che le orine dei nostri infermi non differiscono da un'orina normale, se non in quanto sono molto più diluite, vale a dire contengono i loro componenti solidi abituali disciolti in una maggiore quantità di solvente; sono orine, in una parola, che noi avremmo potuto benissimo ottenere anche artificialmente aggiungendo dell'acqua. Questo

primo fatto insegna che, se una deviazione esiste da parte del rene, questa debba essere rintracciata nel fattore o nei fattori che regolano le quantità dell' acqua. L'altro fatto messo in luce la prima volta dal Dreser (33) e confermato successivamente da molti altri osservatori, è che in soggetti completamente sani, in certe fasi delle 24 ore, vengono emesse porzioni di orina molto diluite, la cui densità e il cui punto di congelazione rasenta o raggiunge quello del diabete insipido. Di questo fatto, designato felicemente dal Mircoli (34) coll' appellativo di diabete insipido fisiologico, posso far fede io stesso adducendo la prova della mia orina, la quale più volte, due ore a due ore e mezzo dal pasto del mezzodì, mi ha presentato diluizioni fortissime, fino a discendere alla densità di 1004-1003.

Questo secondo fatto ci porta del pari a ricercarne la causa in un più vivace funzionamento di quella parte dell'emuntorio renale che è deputato alla secrezione dell'acqua, e rende evidente, prima di tutto, che una parte vi sia destinata unicamente o principalmente a tale funzione e che la secrezione dell'acqua si faccia indipendentemente, o quasi, da quelle degli altri componenti dell'orina.

Questa dissociazione della funzione renale, che sola ci può dare, come vedremo, una conveniente spiegazione dell'enorme aumento dell' orina nel diabete insipido, ci riconduce alla primitiva teoria vitalistica di Bowmann (35), restaurata poi e valorosamente sostenuta da Heidenhain (36). Essa scinde appunto in due momenti il lavoro destinato alla formazione dell' orina : quello della secrezione dell'acqua operato dall'apparecchio glomerulare, e quello della secrezione dei componenti solidi compiuto dagli epiteli dei canalicoli contorti e dell'ansa ascendente di Henle. A questi epiteli competono, come numerosi e fini lavori istologici dimostrano, tutte le proprietà morfologiche di epiteli secretori specifici; il qual fatto, trascurato dalle altre dottrine, appoggia unitamente ai risultati di rigorose e ben note indagini sperimentali ed unitamente al significato di molteplici fatti clinici, molto validamente la teoria d'una secrezione specifica di quella parte della ghiandola renale.

Sicchè, anche senza escludere in modo assoluto il concetto primitivo del Bowmann, che dai glomeruli passi coll'acqua anche una parte di sali, certo è però che questi rappresentano molto probabilmente in condizioni fisiologiche l'unico o il precipuo elemento regolatore dell'acqua dell'economia, e, nei casi di poliuria, basta ammettere un aumento di questa funzione per spiegare l'eccedenza del liquido sulla quantità delle sostanze fisse, il cui apparecchio di produzione funziona invece con normale intensità.

Ma qual'è l' intima ragione che determina una siffatta esagerazione della funzione glomerulare?

Per rispondere a questa domanda bisogna ancora prendere le mosse dai fattori, che in condizioni fisiologiche possono produrre un aumento nella diuresi. Questo punto, variamente interpretato ed invocato a sostegno delle varie teorie che si disputarono il campo sulla funzione orinaria, fu oggetto di numerose indagini sperimentali e di lunga divergenza fra gli autori. Non essendo qui il luogo di entrare nella disamina dei fatti addotti a conforto dell'una o dell'altra interpretazione, ricorderò solamente che i fattori, i quali possono modificare la

quantità dell'orina sono due: 1° le condizioni della circolazione renale; 2° lo stato della crasi sanguigna (Luciani). Si ritenne dapprima che tutte le modificazioni apportate sperimentalmente sulla circolazione sanguigna del rene avessero per effetto un aumento od una diminuzione sulla secrezione orinaria solo in quanto veniva per tali modificazioni aumentata o diminuita la pressione dell'arteria renale e quindi dei capillari glomerulari. In questo senso unilaterale erano interpretati gli esperimenti di Goll (39), di Eckhard (38), che per brevità accenno soltanto. Senonchè una serie di osservazioni basate sopra esperimenti sugli animali hanno via via modificato questo concetto, dimostrando che non era solo l'accresciuta pressione vascolare quella che determinava un aumento nel flusso orinario, ma che anzi questo era da attribuirsi principalmente all'elevarsi della velocità della corrente, che percorre l'arteria renale e il gomitolo malpighiano. Questo fatto, come sta contro all'ipotesi che considera il glomerulo come un semplice filtro inerte, armonizza pienamente colle vedute di Heidenhain, in quanto ritengono l'epitelio glomerulare come dotato d'una funzione propria vitale, che ha per còmpito la regolazione dell'acqua della massa sanguigna. Allora facilmente si comprende come un aumento nella celerità della corrente, rinnovando più velocemente lo strato di sangue che è a contatto dell'anse glomerulari, apporta a queste nell'unità di tempo una maggiore quantità d'acqua e stimola la sensibilità dell'epitelio ad un più attivo lavoro.

Con ciò non si vuol negare che anche altri fattori, oltre alla velocità della corrente, abbiano influenza sulla secrezione dell'acqua orinaria, cioè la pressione vasale e la differenza che in condizioni normali esiste fra la tensione osmotica del sangue e quella del liquido da questo sottratto e raccolto nello spazio capsulare. Ma questo squilibrio osmotico, se ben si considera, è a sua volta subordinato alla velocità della corrente ed alla costituzione del sangue; e che le modificazioni di questa, e specialmente le variazioni nella sua concentrazione, abbiano una diretta influenza sulla secrezione dell'orina, è cosa da tempo risaputa e dimostrata dall'esperienza quotidiana. Ogniqualvolta venga ingerita un'abbondante quantità d'acqua, od avvengano forti perdite d'acqua dall'organismo per la cute o l'intestino, la secrezione dell'orina varia corrispondentemente: aumenta fortemente nel primo caso, diminuisce, fino a sopprimersi, nel secondo. E si noti che non è la maggior pressione vasale quella che produce l'aumento, come potrebbe credersi, perchè fu dimostrato che maggior pressione non esiste (Luciani), ma piuttosto la diminuita concentrazione del sangue, la quale rende minore la tensione osmotica e conduce gli elementi epiteliali a svolgere più attivamente la loro funzione. In ultima analisi, la diminuzione della concentrazione del sangue e l'aumento nella velocità della corrente portano al medesimo effetto, segnalato chiaramente da Heidenhain, cioè che lo strato parietale del sangue che scorre nei vasi del glomerulo si trova ad essere continuamente ad un grado di condensazione inferiore a quello che sia abitualmente.

Riassumendo, quindi, possiamo stabilire che le modificazioni nella secrezione d'acqua dai glomeruli dipendono da modificazioni di circolo, e precisamente, in piccola misura, da modificazioni nella pressione, in massimo grado dalla velocità

della corrente sanguigna e dal grado della sua concentrazione. Di guisa che, possiamo già venire ad una conclusione, che nei casi di diabete insipido, in cui la polidipsia costituisce il fenomeno primitivo, la poliuria si può considerare in gran parte come la conseguenza fisiologica di essa, non diversamente dalla poliuria fugace, temporanea che si manifesta in seguito a temporaneo aumento nell'introduzione e nell'assorbimento d'acqua. Riconosciuto dei due fatti, polidipsia e poliuria, come patologico il primo, il secondo diventa quasi un fatto fisiologico.

In quanto ai casi più frequenti di poliuria primitiva, stabilito il concetto che i fattori, da cui può essere determinato un aumento nella secrezione glomerulare sono legati in sommo grado a modificazioni del circolo renale, noi dovremo ricercarne l'origine intima in qualche cosa che influenza e condiziona direttamente tali modificazioni. Tutte le modificazioni nelle condizioni della circolazione sanguigna stanno in modo squisito sotto il dominio del sistema nervoso; in queste adunque dev'essere riposta la causa oscura del fenomeno. È un concetto analogico troppo chiaro fra ciò che si può provocare sperimentalmente e ciò che vediamo accadere nella fattispecie morbosa, che ce lo suggerisce.

Dopochè Cl. Bernard (37) coi suoi classici e memorabili esperimenti ebbe dimostrato, com'è noto, che la puntura del pavimento del IV ventricolo negli animali poteva dar luogo a poliuria, senza mellituria, fatto confermato nella patologia umana da reperti necroscopici di soggetti che in vita avevano presentato abbondante e durevole poliuria, e mostravano al tavolo anatomico lesioni svariate (tumori, tubercoli, ecc.) del mielencefalo o del metencefalo, si affacciò la quistione se non esistesse qualche punto del sistema nervoso centrale, che presiedesse al lavoro secretivo del rene, e si cercò la causa della poliuria in alterazioni della sua funzione secretiva. Anzi, non solo fu messo in campo il sistema cerebro-spinale, ma eziandio il simpatico e segnatamente il plesso celiaco e i filetti nervosi destinati ai reni che emanano da esso. Senonchè l'assenza di lesioni nervose, dimostrabili almeno coi mezzi che possediamo attualmente, le incerte nozioni che finora abbiamo sull'esistenza e sulla derivazione di fibre secretrici destinate ai reni, e, quel che è più, i risultati della fisiologia sperimentale, dai quali emerge che mediante lesioni apportate sui centri nervosi e sui nervi renali possiamo provocare la poliuria unicamente per modificazioni nel circolo sanguigno locale, hanno fatto abbandonare l'idea che debbano esistere nel diabete insipido lesioni delle vie secretorie e concentrato l'attenzione sopra le influenze vasomotrici del sistema nervoso.

Sono a questo proposito da menzionare gli esperimenti di C. Bernard ed Eckhard (38) (riferiti da Luciani), i quali hanno provato che recidendo i filamenti nervosi che accompagnano l'arteria renale nel punto di sua penetrazione per l'ilo, si produce una paralisi vasomotoria del rene, il quale aumenta di volume e dà luogo a poliuria. Eccitando invece gli stessi nervi o il n. splancnico o il midollo allungato e spinale, si provoca una vasocostrizione, la quale, nonostante l'aumento di pressione che si determina nel sistema aortico, produce, per la depressione del circolo renale, una diminuzione nella secrezione orinaria. Anche fatti clinici ben noti parlano in favore dell'influenza nervosa sulla secrezione

dell'orina per l'intermediario della circolazione sanguigna, cioè, p. es, l'oliguria, l'anuria e la poliuria isterica dovute o ad abnormi dilatazioni o a costrizioni spasmodiche dei vasi.

Finalmente, è qui il luogo di segnalare il reperto istologico del rene nel caso di diabete insipido, di cui abbiamo avuto agio di eseguire la necroscopia, il quale mette in rilievo la grande ricchezza nel sistema vascolare del rene stesso. Questo dato non mi pare privo d'importanza in rapporto alle suaccennate considerazioni sulla causa della poliuria, anzi potrebbe essere addotto a conferma delle conclusioni da noi formulate.

Quale sia la sede dei centri vaso-motori renali è ancora oscuro, e affatto ignoto, secondo il Luciani, se tali centri abbiano una localizzazione propria, oppure siano intimamente confusi coi centri vaso-motori degli altri territori vasali.

Quindi, se il ricercare la causa della poliuria insipida essenziale in turbe vaso-motrici che apportano un pervertimento della circolazione renale appare pienamente giustificato, almeno in molti casi, specialmente quando coesistano eredità nervosa o altre turbe nervose concomitanti, sebbene non estrinsecate colla fisionomia speciale di questa o quella entità morbosa, tuttavia la causa intima che vi dà impulso, l'origine prima rimangono sempre alquanto oscure ed invitano ad ulteriori accurate indagini per una più precisa dilucidazione.

*
* *

Volendo ora riassumere quanto abbiamo esposto minutamente sulle quistioni principali, intorno a cui s'aggira l'argomento del diabete insipido, tenendo conto non solo delle osservazioni e dei risultati nostri, ma eziandio di quelli riferiti da altri osservatori, possiamo concludere quanto segue:

nel diabete insipido può mancare qualunque anomalia nei processi del ricambio organico (anzi io ritengo che nel diabete insipido *vero* questo sia il fatto abituale);

l'aumento enorme dell'orina è devoluto in modo principalissimo al fattore acqua, indipendentemente dagli altri elementi, costituendosi in tal guisa esclusivamente un bilancio patologico di quello che potremmo designare col nome di *bilancio idrico di lusso;*

l'esagerata eliminazione dell'acqua è il più delle volte il fatto primo (poliuria primitiva);

tuttavia esistono dei casi, in cui la poliuria, almeno in primo tempo, non è che la conseguenza dell'aumentata introduzione (polidipsia primitiva);

nel prosieguo questi due fatti si fondono, e diventano legati indissolubilmente;

il grado di concentrazione del sangue ha la maggiore importanza nel giudicare del momento causale;

può mancare qualunque lesione anatomica nel rene, nel pancreas, nel fegato, nel sistema nervoso;

tanto la poliuria, quanto la polidipsia dipendono da fatti di lesa innervazione, che si estrinsecano rispettivamente in turbe circolatorie del rene per abnormi influenze vaso-motorie, o nella manifestazione di un abnorme esagerato stimolo del senso della sete;

la natura intima e la sede di questi fatti sfugge per ora alle nostre investigazioni;

nell'interpretazione del fenomeno della poliuria in rapporto alla funzione del rene, bisogna partire da quei principî, che considerano il lavoro fisiologico di quest'organo come la risultante di due momenti distinti: quello della secrezione dell'acqua e quello dell'eliminazione dei componenti solidi. Le altre vedute sul meccanismo della funzione renale non sono compatibili nei casi di orine molto diluite, quali quelle del diabete insipido.

Sento il dovere di ringraziare l'illustre prof. Maragliano di avermi suggerito il presente argomento di studio, ed il prof. G. Ascoli dei preziosi consigli, di cui mi fu cortese.

BIBLIOGRAFIA CITATA.

1. Gerhardt. *Der Diabetes insipidus.* Nothnagel's spec. Pathol. und Ther., vol. VII.
2. Hirschfeld. Pflüger's Archiv, vol. XLI.
3. Klemperer. Zeit. f. klin. Med., vol. XVI.
4. Siven. *Zur Kenntniss des Stoffwechsels beim erwachsenen Menschen, mit besonderer Berücksichtigung des Eiweissbedarfs.* Skand. Archiv f. Physiol., vol. XI.
5. Oppenheim. *Weiterer Beitrag zur Polyurie.* Zeitschr. f. klin. Med., vol. IV, 1883, pag. 556.
6. Vogel. Citato da Oppenheim, l. c.
7. Luciani. *Fisiologia dell'uomo,* vol. I.
8. Tallqvist. *Untersuchungen über einen Fall von Diabetes insipidus.* Zeitsch. f. klin. Med., vol. 49.
9. Strubell. *Ueber Diabetes Insipidus.* Zeit. f. klin. Med., 1899, vol. 62.
10. De Dominicis. *Diabete insipido.* Trattato ital. di patol. e ter. medica, vol. IV, parte I.
11. G. Ascoli. *Sulla Diuresi del Diabete insipido.* La Clinica Medica Italiana, 1900.
12. Oppenheim. *Casuistischer Beitrag zur Polyurie.* Zeitschr. f. klin. Med., vol. V, 1883, pag. 618.
13. Hoffmann. *Lehrbuch der Constitutions-Krankheiten.* Stuttgart, 1893, pag. 342.
14. Bürger. *Ueber Perspiratio insensibilis bei Diab. mellitus und insipidus.* Citato da Strubell, l. c.
15. Neuschler. Diss. Tübingen, 1861.
16. Lacombe. *De la polydipsie.* Thèse de Paris, 1841.
17. Romberg. *Klinische Wahrnehmungen und Beobachtungen,* 1851, pag. 8.
18. Magnan. *Du Diabète insipide.* Thèse de Strassburg, 1862.
19. Buttersack. Citato da Nothnagel, l. c.
20. Kuelz. *Beiträge zur Hydrurie und Melliturie.* Marburg, 1872.
21. Nothnagel. Virchow Archiv, vol, 86.
22. Geigel *Beiträge zur Lehre vom Diab. insipidus.* Deutsch. Archiv f. klin. Med., vol. 37, pag. 51.
23. De Giovanni. *Patologia del Simpatico.*
24. Senator. *Diab. insipido.* Tratt. di Patol. e Ter. diretto da Ziemssen. Trad. ital. Napoli, 1880, vol 13.
25. Strauss. Diss. Tübingen, 1870.
26. Kraus. Zeitschr. f. Heilkunde, 1887.

27. LUDWIG. *Lehrbuch der Physiologie*, II, 1856.
28. KORANYI. *Physiol. und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten.* Zeitschr. f. klin. Med., XXXIII-XXXIV.
29. SOBIERANSKI. Archiv f. exp. Pathologie und Pharm., vol. XXXV, 1895.
30. DE GRAZIA. *Sul valore clinico della Crioscopia delle orine.* Clin. Med., n. 10, 1901.
31. LICCI. *Note sul metabolismo nei digiunatori.* Bollett. R. Acc. med. di Genova, n. XIV, anno XVII.
32. BOTTAZZI e PIERALLINI. *Di alcune modificazioni del sangue e dell'orina dei nefritici.* Lo Sperimentale, fasc. 2, 1892.
33. DRESER. Archiv f. exper. Pathol. und. Pharm., vol. XXIX, 1892.
34. MIRCOLI. *Fasi del lavoro renale, grafica e latenza di lesioni renali.* Gazz. d. Osp. e d. Clin. 1903, n. 71.
35. BOWMANN. Phil. Transact. London, 1842.
36. HEIDENHEIN. Hermann's Handbuch für Phys. V, I. T., 1883.
37. BERNARD. Citato da LUCIANI, l. c.
38. ECKHARD. Id., id.
39. GOLL. Zeitschr. f. rat. Med., IV, 1854.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno XI. Roma, maggio 1904 Vol. XI-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova

Sulle peritoniti

Prof. Dott. F. MARIANI, libero docente e aiuto.

In una memoria originale pubblicata nell'Archivio di Clinica Medica (anno 1898, n. 10) *sulla etiologia delle peritoniti*, mi ero proposto di ricercare:

1° La capacità del peritoneo di reagire contro i batteri di diversa virulenza; e contro dosi diverse di batteri della medesima virulenza; in altri termini il potere del peritoneo di distruggere i germi patogeni.

2° Il modo di comportarsi del peritoneo verso una dose di dati batteri patogeni ordinariamente innocui, dopo aver sottoposto la cavità addominale a speciali condizioni irritative (laparotomie, iniezioni di sublimato, ecc.).

3° Le condizioni speciali per cui un germe patogeno inoculato a distanza possa produrre la peritonite, sia per contiguità di tessuti, sia per mezzo della circolazione.

E dalle ricerche sperimentali fatte sull'argomento ero venuto alle seguenti conclusioni:

1° Il peritoneo possiede una capacità distruttiva affatto indeterminabile e probabilmente quasi nulla per alcuni batteri patogeni dotati di discreta virulenza (pneumococchi); al contrario possiede una capacità distruttrice fortissima per altri, la cui virulenza ordinaria è scarsa (stafilococchi, bacterium coli).

2° La capacità distruttiva del peritoneo contro i germi patogeni scarsamente virulenti, viene fortemente diminuita sottoponendo prima il peritoneo a speciali condizioni irritative, come la laparotomia e le iniezioni non mortali di sublimato.

3° Lo pneumococco e probabilmente anche altri agenti patogeni uccidono più rapidamente se sono a contatto del peritoneo, che del tessuto sottocutaneo. Inoltre gli pneumococchi, e probabilmente anche altri agenti infettivi, sono capaci di produrre una peritonite per diffusione al peritoneo di germi provenienti da parti vicine primitivamente attaccate.

4° Lo pneumococco e lo streptococco possono dimorare innocui in un punto qualunque dell'organismo; ma se si produce una lesione sul peritoneo, questi germi, che erano innocui, determinano una peritonite rapidamente mortale.

Ho voluto quest'anno riprendere questo argomento, e in un primo gruppo di esperienze volli ricercare in quali condizioni si poteva ottenere un aumento della resistenza del peritoneo.

I.

Sull'aumento di resistenza del peritoneo.

Dalle esperienze già da me pubblicate, risultava che tutte le cause che determinavano un maltrattamento del peritoneo, ne diminuivano la resistenza, se l'iniezione del materiale di cultura veniva praticata prima, contemporaneamente, o subito dopo il maltrattamento del peritoneo. Così sottoponendo gli animali a una laparotomia, a iniezioni irritanti nel peritoneo, a maltrattamenti meccanici, i germi ordinariamente innocui, iniettati nel peritoneo subito dopo queste operazioni, divenivano virulenti, e gli animali in esperimento morivano rapidamente per peritonite.

Volli ora vedere se le medesime irritazioni del peritoneo, praticate in modo sempre crescente potevano aumentare la resistenza del peritoneo. E perciò sottoposi un gruppo di conigli alle laparotomie ripetute ogni sei o sette giorni; sottoposi un altro gruppo di conigli alle iniezioni endoperitoneali di dosi crescenti di trementina; un altro gruppo alle iniezioni di alcool; e un altro a quelle di tintura di iodio.

Aumento di resistenza del peritoneo in seguito a laparotomie ripetute.

Le laparotomie venivano eseguite con le semplici regole dell'asepsi, le prime volte facendo l'operazione pura e semplice, in seguito facendo fuoriuscire le anse intestinali, da ultimo sottoponendo le anse e l'omento a maltrattamenti fregando gli organi fra le dita, stirandoli, ecc.

Furono così eseguite su tre conigli sette laparotomie, e poi questi animali

furono lasciati per 20 giorni in riposo, senza che si avesse a riscontrare alcun inconveniente; anzi gli animali sottoposti alle operazioni ingrassavano e aumentavano di peso.

Dopo questo tempo si iniettò nel peritoneo di ciascuno 1 cmc. di brodocultura virulenta di streptococco; in un altro 1 cmc. di brodocultura diplococcica, e nel terzo 1 cmc. di brodocultura stafilococcica, ripetendo le medesime iniezioni su tre conigli di controllo.

Dopo tre giorni i tre conigli di controllo erano morti con i segni di una peritonite data dai germi iniettati, e setticemia.

Dei tre conigli sottoposti all'azione preventiva delle laparotomie, uno soltanto, quello sottoposto all'iniezione del diplococco, morì dopo cinque giorni, per peritonite diplococcica, mentre gli altri due sopravvissero all'infezione.

Esperienze. — 6 *gennaio* tre conigli A B C del peso di 1570 - 1600 - 1720 gr. vengono sottoposti alla laparotomia.

13 *gennaio*. Si ripetono le laparotomie.

20 » » »

27 » » »

3 *febbraio* si ripetono le laparotomie con fuoriuscita di intestino e di omento.

10 *febbraio*. Laparotomie con fuoriuscita di intestino e di omento e maltrattamento dell'intestino.

17 *febbraio*. Laparotomie con fuoriuscita di intestino e di omento e maltrattamento dell'intestino.

Dal 17 *febbraio al* 10 *marzo* i conigli vengono lasciati in riposo.

10 *marzo*. Iniezione nel peritoneo del coniglio A di 1 cmc. di brodocultura streptococcica, nel coniglio B di 1 cmc. di brodocultura diplococcica e nel coniglio C di 1 cmc. di brodocultura stafilococcica.

Nei conigli di controllo A^1 peso 1480 iniezione di 1 cmc. di cultura streptococcica; B^1 peso 1560 iniezione 1 cmc. di cultura diplococcica; C^1 peso 1540 iniezione 1 cmc. di cultura stafilococcica.

La cultura streptococcica fu ottenuta dal pus di un flemmone in cultura piatta; isolato lo streptococco in cultura pura, fu reso virulento con sette successivi passaggi in conigli, in modo che 1 cmc. di brodocultura dopo i passaggi, uccideva sicuramente il coniglio in tre giorni.

Il diplococco fu isolato dall'espettorato di un polmonitico, iniettato sotto la cute di un coniglio, e reso virulento con quattro successivi passaggi in conigli.

Lo stafilococco isolato in cultura piatta da un'adenite suppurata, fu reso virulento con otto successivi passaggi nei conigli.

Di queste culture ci servimmo anche nelle altre esperienze di questo lavoro.

11 *marzo*. E' morto il coniglio controllo B^1, l'esame necroscopico praticato subito dopo la morte dell'animale, mostra la presenza del diplococco nel sangue e nell'essudato peritoneale.

Le culture del liquido peritoneale e del sangue dànno lo sviluppo del diplococco.

12 *marzo.* È morto il coniglio controllo A^1, si trova lo streptococco nel sangue e nel liquido peritoneale; culture del sangue e del liquido peritoneale positive.

13 *marzo.* È morto il coniglio controllo C^1 e si trova lo stafilococco nel sangue e nell'essudato peritoneale; culture del sangue e del liquido peritoneale positive.

14 *marzo.* Nulla di nuovo.

15 *marzo.* È morto il coniglio B già sottoposto alle laparotomie; nell'essudato peritoneale e nel sangue si rinviene il diplococco. Culture del sangue e del liquido peritoneale, positive.

16 *marzo e successivi.* I conigli A C iniettati con streptococco e stafilococco 20 giorni dopo le laparotomie vivono e stanno bene.

Conclusione. — *Da queste ricerche può concludersi che le laparotomie e i maltrattamenti dell'intestino mentre indeboliscono la resistenza del peritoneo subito dopo l'atto operativo; se i conigli vengono lasciati in riposo per uno spazio di tempo maggiore (20 giorni) in modo da dar tempo ai processi di guarigione e di riparazione di effettuarsi completamente, aumentano notevolmente la resistenza del peritoneo.*

Esperienze con la trementina.

17 *febbraio.* In tre conigli si praticano iniezioni di 1 cmc. di trementina nel peritoneo; però tutti e tre i conigli muoiono dopo una o due iniezioni di tal dose.

20 *febbraio.* Si prendono due conigli A e B del peso di 1450 e 1680 grammi, e si inietta nel peritoneo dei due conigli 1/4 di cmc. di trementina purissima.

22 *febbraio.* Iniezione di 1/2 cmc. di trementina nel peritoneo dei due conigli.

24 *febbraio.* Iniezione di 3/4 di cmc. di trementina.

26 *febbraio.* Iniezione di 1 cmc. di trementina.

1 *marzo.* Iniezione di 1 cmc. di trementina nel peritoneo dei due conigli.

I conigli sono diminuiti di peso, hanno l'addome meteorico, e alla percussione si riscontra liquido nel cavo peritoneale.

Dal 1 *al* 15 *marzo.* Si lasciano i conigli in riposo, e migliorano nelle condizioni generali e locali.

15 *marzo.* Si inietta nel peritoneo dei conigli A e B, 1 cmc. di brodocultura streptococcica, e nei conigli di controllo A^1 B^1 del peso di 1560 e 1580 gr. s'inietta nel peritoneo ugual dose della medesima cultura.

16 *marzo.* Nulla di nuovo.

17 *marzo.* I conigli di controllo A^1 e B^1 sono molto malati.

18 *marzo.* Muore il coniglio di controllo B^1 e all'esame microscopico e culturale si trovano gli streptococchi nel sangue e nel liquido peritoneale.

19 *marzo.* È morto il coniglio di controllo A^1 e l'esame microscopico e culturale mostra la presenza di streptococchi nel sangue e nell'essudato peritoneale.

20 *marzo e seguenti.* Nulla di nuovo; i due conigli A e B sottoposti alle iniezioni di trementina vivono e stanno bene.

CONCLUSIONE. — *Da queste esperienze risulta che mentre la trementina iniettata nel peritoneo in dosi relativamente forti (1 cmc.) è capace di determinare la morte dei conigli, essa viene tollerata se iniettata in dosi progressive, e aspettando 15 giorni dopo l'ultima iniezione, si trova che il peritoneo aumenta la sua resistenza alle infezioni sperimentali.*

ESPERIENZE CON L'ALCOOL.

16 *febbraio.* Si inietta nel peritoneo di 2 conigli A e B del peso di 1570 e 1680 gm. 1/4 di cmc. di alcool assoluto.

18 *febbraio.* Iniezione di 1/2 cmc. di alcool.

22 *febbraio.* Iniezione di 3/4 di cmc. di alcool.

26 *febbraio.* Iniezione di 1 cmc. di alcool.

3 *marzo.* Iniezione di 1 cmc. di alcool.

10 *marzo.* Iniezione di 1 cmc. di alcool.

Dal 10 *al* 25 *marzo* Si lasciano i conigli in riposo.

25 *marzo.* Iniezione nel peritoneo dei conigli A e B di 1 cmc. di brodocultura streptococcica.

In due conigli di controllo A^1 e B^1 iniezione della medesima dose di brodocultura.

26 *marzo.* Nulla di nuovo.

28 *marzo.* Sono morti i due conigli di controllo A^1 e B^1 e all'esame microscopico e culturale si rinvengono gli streptococchi nel sangue e nell'essudato peritoneale.

30 *marzo e seguenti.* I conigli A e B sottoposti alle iniezioni di alcool vivono e stanno bene.

CONCLUSIONE. — *Queste esperienze dimostrano che praticando nel peritoneo iniezioni di dosi crescenti di alcool e lasciando poi i conigli in riposo per 15 giorni, si ha un aumento della resistenza del peritoneo di fronte alle infezioni sperimentali.*

ESPERIENZE CON LA TINTURA DI IODIO.

1° *marzo.* Due conigli A e B del peso di 1750 e 1680 gm. ricevono nel peritoneo l'iniezione di 1/4 di cmc. di tintura di iodio.

3 *marzo.* Iniezione di 1/2 cmc. di tintura di iodio nel peritoneo.

7 *marzo.* Iniezione di 3/4 di cmc di tintura di iodio nel peritoneo.

11 *marzo.* Iniezione di 1 cmc. di tintura di iodio nel peritoneo.

15 *marzo.* Iniezione di 1 cmc. di tintura di iodio.

Dal 15 *marzo al* 1° *maggio.* Si lasciano gli animali in riposo.

1° *maggio*. Iniezione nel peritoneo dei conigli A e B di 1 cmc. di brodocultura streptococcica. In due conigli di controllo A[1] e B[1] del peso di 1605 e 1650 gm. iniezione nel peritoneo di 1 cmc. della stessa cultura.

2 *e* 3 *maggio*. Nulla di nuovo.

4 *maggio*. Si trovano morti i due conigli di controllo A[1] e B[1] e all'esame microscopico e culturale si rinvengono gli streptococchi nel sangue e nell'essudato peritoneale.

5 *maggio e seguenti*. I conigli A e B, sottoposti preventivamente alle iniezioni endoperitoneali di tintura di iodio, vivono e stanno bene.

Conclusione. — *Queste esperienze dimostrano che anche le iniezioni di dosi crescenti di tintura di iodio praticate nel peritoneo dei conigli, aumentano dopo un certo tempo la resistenza del peritoneo alle infezioni sperimentali.*

II.

La resistenza peritoneale in rapporto coi movimenti peristaltici dell'intestino.

Volli studiare anche il modo di comportarsi delle infezioni sperimentali del peritoneo nell'accresciuta o diminuita peristalsi intestinale, fatto che può avere anche un'importanza di fronte alla cura delle peritoniti.

Per accelerare i movimenti peristaltici mi servii dei drastici, dando la preferenza al solfato di soda per ingestione e all'olio di croton per clistere, per diminuire i movimenti peristaltici dell'intestino mi servii dell'atropina in vista delle sue qualità antispasmodiche, e della morfina.

Esperienze col solfato di soda e l'olio di croton.

Solfato di soda. — Il giorno 16 marzo si prendono tre conigli robusti A, B, C, del peso medio di 1800 gm. e preparati 300 grammi di una soluzione di solfato di soda al 5 per cento, introduco per mezzo di una candeletta elastica posta nell'esofago fino a penetrare nello stomaco 100 gm. di soluzione in ciascun coniglio, pari a 5 gm. di solfato di soda per ciascuno.

Subito dopo l'introduzione del drastico, pratico nel peritoneo dei tre conigli l'iniezione di 1 cmc. di brodocultura virulenta di streptococco, e in altri due conigli di controllo D, E, pratico la medesima iniezione endoperitoneale di ugual dose di brodocultura. In un coniglio F di controllo introduco nello stomaco la medesima dose di solfato di soda (gr. 5 in 100 di acqua).

Dopo 16 ore dall'iniezione si trovano morti i conigli A e C, nei quali si era manifestata una diarrea cospicua, e si riscontra lo streptococco nello scarso essudato peritoneale, e dopo 36 ore muore il coniglio B, per peritonite streptococcica.

I due conigli di controllo D e E muoiono il giorno 19 ossia tre giorni dopo l'infezione peritoneale. Il coniglio F di controllo, dopo un giorno di diarrea, si rimette completamente.

Olio di croton. — Il 20 marzo si preparano 30 gm. di una soluzione contenente 10 gm. di solfato di soda e due goccie di olio di croton, e si pratica un clistere di 10 gm. di detta soluzione, iniettando il liquido per mezzo di una candeletta elastica introdotta nel retto, in tre conigli A, B, C forti e robusti, del peso medio di gm. 2000.

Subito dopo il clistere si pratica l'iniezione endoperitoneale di cmc. di brodocultura virulenta streptococcica, mentre due conigli di controllo D ed E ricevono ugual dose della medesima cultura nel peritoneo. In un coniglio F di controllo si pratica lo stesso clistere che nei numeri A, B, C.

Anche qui si manifesta una diarrea cospicua nei conigli trattati con clistere drastico.

La sera del 20 marzo, 10 ore dopo l'iniezione, si trova morto il coniglio B e il giorno dopo 21 marzo muoiono anche i conigli A e C, e all'autopsia si riscontra una peritonite con scarso essudato siero-sanguigno, contenente streptococchi.

I due conigli di controllo D ed E morirono, il coniglio E il 23 e il coniglio D il 24 marzo ossia 3 e 4 giorni dopo l'infezione peritoneale. Il coniglio F dopo una cospicua diarrea si rimette completamente.

Conclusione. — *Queste esperienze dimostrano che aumentando i movimenti peristaltici dell'intestino con i drastici intestinali, si aumenta la recettività del peritoneo alle infezioni; e gli animali sottoposti all'uso dei drastici muoiono per peritonite infettiva, prima dei controlli.*

Esperienze con l'atropina.

Il giorno 25 marzo alle 9 ant. si iniettano sotto la cute di tre conigli A, B, C 1/4 di mmg. di atropina ciascuno, e subito dopo si inietta nel peritoneo di ciascun coniglio 1 cmc di brodocultura virulenta di streptococco.

In due conigli di controllo D ed E si inietta nel peritoneo 1 cmc. della stessa brodocultura.

Lo stesso giorno alle sette di sera nei tre conigli A, B, C, si inietta ancora sotto cute 1/4 di mmg. di solfato neutro di atropina, e si ripetono le iniezioni della medesima dose di atropina due volte al giorno, nei giorni successivi 26, 27, 28 marzo.

Il 27 marzo muore il coniglio di controllo E, con streptococchi nel liquido peritoneale e nel sangue.

Il 28 marzo a sera muore l'altro coniglio di controllo D, col medesimo reperto batteriologico.

Il 29 marzo muore anche il coniglio C, iniettato con l'atropina, per setticemia streptococcica.

I due conigli A e B continuano a vivere e non presentano alcunchè di anormale.

Conclusione. — *Queste esperienze dimostrano che le iniezioni di dosi terapeutiche di solfato neutro di atropina, sebbene non costantemente, aumentano la resistenza del peritoneo nelle infezioni sperimentali, e ritardano o impediscono la morte degli animali in esperimento.*

Esperienze con la morfina.

Ritenendo che la morfina quale alcaloide dell'oppio portasse una diminuzione dei movimenti peristaltici dell'intestino, e quanto più forte fosse la dose del rimedio altrettanto dovesse esser maggiore l'effetto, e d'altra parte conoscendo la resistenza dei conigli per l'oppio e per i suoi derivati, il giorno 2 aprile inietto sotto la cute di tre conigli A, B, C, la dose di 4, 5 6, cgm. di morfina, e subito dopo l'iniezione sottocutanea, inietto nel peritoneo di ciascuno 1 cmc. di brodocultura streptococcica.

In due conigli di controllo D ed E inietto nel peritoneo ugual dose della stessa cultura.

La sera del 2 aprile, 10 ore dopo l'iniezione muore il coniglio C che aveva ricevuto 6 cgm. di morfina, e poi l'infezione peritoneale.

Il 3 aprile muore il coniglio B, che aveva ricevuto 5 cgm. di morfina e subito dopo l'infezione peritoneale.

Il 4 aprile muore anche il coniglio A che aveva ricevuto 5 cgm. di morfina e subito dopo l'infezione peritoneale.

Il 5 e 6 aprile muoiono anche i controlli D ed E ed in tutti si riscontrò lo streptococco nel liquido peritoneale e nel sangue circolante.

Impressionato da questi risultati diametralmente opposti a quelli che erano da aspettarsi, e considerando che i conigli che avevan ricevuto le dosi maggiori di morfina erano morti prima di quelli che avevan ricevuto dosi relativamente minori, dubitai che gli animali fossero morti per avvelenamento da morfina, onde in tre conigli ripetei le medesime iniezioni di uguali dosi di morfina, ossia di 6, 5, 4 cgm. e studiai i fenomeni che potevano avvenire.

Però tolta una leggera sonnolenza che durò circa 12 ore, nulla ebbi ad osservar di notevole, e i conigli vissero tutti, e in eccellenti condizioni.

Allora mi venne il sospetto che le forti dosi di morfina avessero potuto determinare, contrariamente a quanto ritenevo, un aumento nella peristalsi intestinale e per sincerarmi di questo, volli studiare l'azione di varie dosi di morfina sulla peristalsi intestinale. A tale scopo, posto sull'apparecchio un coniglio, praticai la laparotomia, mettendo allo scoperto un'ansa intestinale.

Applicando allora sull'ansa scoperta un cristallo di cloruro di sodio, vidi formarsi un'onda peristaltica, la quale partendo dal punto in cui era stato applicato il cristallo, si diffondeva lungo l'ansa intestinale in alto e in basso.

Pratico allora sotto la cute del coniglio l'iniezione di gm. 0.0025 di morfina, e dopo cinque minuti i movimenti peristaltici vermicolari dell'intestino sono notevolmente diminuiti. Pensando che l'ansa intestinale fosse esaurita dinanzi all'eccitamento, ne metto allo scoperto un'altra, vi applico il cristallo di cloruro di sodio, ma anche in quest'ansa i movimenti vermicolari sono poco accentuati.

Iniettο ancora gm. 0.0025 di morfina (totale 0.005) e i movimenti intestinali appaiono sempre più torpidi, e quasi scomparsi.

Dopo dieci minuti inietto ancora gm. 0.005 di morfina (totale 0.01) e dopo qualche minuto i movimenti vermicolari che erano quasi scomparsi cominciano ad apparire debolmente.

Inietto allora gm. 0.02 di morfina (totale 0.03) e i movimenti peristaltici dopo qualche minuto riappaiono abbastanza vivaci, come erano prima di iniettare le prime dosi di morfina.

Ad una nuova iniezione di 0.03 (totale 0.06) di morfina i movimenti vermicolari divengono attivissimi, si diffondono alle altre anse che fuoriescono dalla ferita mentre i vasi intestinali si mostrano dilatati e congesti.

Ad una nuova iniezione di altri gm. 0.03 (totale 0.09) di morfina i movimenti si conservano attivissimi, e sembrano ancor più vivaci.

Inietto ancora 0.06 di morfina (totale 0.15) e finalmente l'animale non respira più e i battiti cardiaci sono cessati, ma le anse intestinali mostrano ancora attivissimi i movimenti peristaltici.

Ripeto questa esperienza sopra un altro coniglio, e con i medesimi risultati.

Per questi fatti dovetti convincermi che mentre le dosi piccole di morfina portavano una diminuzione nei movimenti peristaltici dell'intestino, dosi maggiori attivavano invece maggiormente questi movimenti, e ciò spiegava i risultati apparentemente contraddittori che avevo ottenuto iniettando nei conigli, dosi relativamente forti di morfina indi sottoponendoli all'infezione peritoneale. *I conigli iniettati con le forti dosi di morfina erano morti prima dei controlli, perchè la morfina usata in troppo forti proporzioni aveva aumentato i movimenti peristaltici dell'intestino.*

Quindi questa esperienza confermava le precedenti, che cioè aumentando i movimenti intestinali si determinava una diminuzione della resistenza peritoneale, di fronte alle peritoniti sperimentali.

Volli allora riprendere l'esperienza, iniettando dosi relativamente deboli, o terapeutiche di morfina, e questa volta con migliori risultati.

Il 10 aprile alle ore 9 inietto sotto la cute di tre conigli A, B, C, gm. 0.0025 di idroclorato di morfina, e subito dopo inietto nel peritoneo 1 cmc. di brodocultura streptococcica. Due conigli di controllo D ed E ricevono la sola iniezione endoperitoneale di brodocultura.

Alle ore 14 dello stesso giorno si iniettano ancora nei tre conigli A, B, C, gm. 0.0025 di morfina, alle ore 20 si ripete la medesima iniezione, e di egual dose di morfina; totale di morfina nella giornata 0.0075

Il giorno 11 aprile si ripetono le iniezioni con intervallo di 5-6 ore l'una

dall'altra, nei tre conigli A, B, C, e le stesse iniezioni si ripetono nei giorni seguenti 12, 13 e 14 aprile.

I due conigli di controllo D ed E muoiono fra il 12 e il 13 aprile, mentre dei tre conigli trattati con la morfina uno muore il 15 aprile, e gli altri due sopravvivono all'infezione.

Conclusione. — *Queste esperienze dimostrano che le dosi forti di morfina (4, 5, 6 cgm.) nel coniglio aumentano la peristalsi intestinale e affrettano la morte degli animali per una diminuita resistenza del peritoneo; mentre dosi piccole e frazionate di morfina (gm. 0.0025) ripetute tre volte nella giornata, rallentano la peristalsi intestinale, e ritardano l'infezione sperimentale del peritoneo, aumentandone la resistenza tanto che gli animali sottoposti all'esperimento muoiono più tardi o sopravvivono ai controlli.*

III.

Il bacterium coli nelle peritoniti.

Iniettando nel peritoneo dei conigli 1-2 cmc. di olio di trementina, si produce una peritonite rapidamente mortale. Esaminando il liquido peritoneale dei conigli morti, facendo l'autopsia 5-6 ore dopo la morte dell'animale, ebbi ad osservare in quattro casi su sei osservazioni, che l'essudato peritoneale esaminato al microscopio conteneva bacilli corti e grossi. Fatte le culture in brodo si sviluppò il bacterium coli in cultura purissima e molto rigogliosa emanante l'odore caratteristico fecaloide, con finissime bolle gazose.

Per assicurarmi che si trattava sicuramente di bacterium coli feci culture in gelatina a piatto, per strisciamento e per infissione.

In culture piatte dopo 24 ore si formavano piccoli dischi granulosi di color giallo bruno opachi a contorni sinuosi o netti esalanti odore caratteristico, e non fluidificanti la gelatina.

In culture in gelatina per infissione si formava lungo il percorso dell'ago un canale grigio giallastro, e alla superficie uno strato biancastro, mucoso, opaco che ricopriva quasi l'intera superficie libera; odore fecaloide; la gelatina non era fluidificata.

In culture per strisciamento sulla gelatina si formava una striscia lattescente più o meno trasparente abbastanza spessa, con odore fecaloide.

Nelle culture in latte si aveva uno sviluppo molto rapido con precipitazione della caseina.

I preparati microscopici si decoloravano abbastanza rapidamente col metodo del Gram.

Si trattava certamente del bacterium coli che si trovava nell'essudato peritoneale di peritoniti provocate da un agente chimico, e quindi asettiche.

Inoltre in alcune forme di peritoniti date da streptococco e da diplococco,

in cui la morte dell'animale avveniva dopo 4-5 giorni dall'infezione, ebbi ad osservare oltre al germe iniettato, anche il bacterium coli associato. Non rinvenni mai il bacterium coli nelle forme di peritonite settiche rapidamente mortali, in cui la morte avveniva lo stesso giorno dell'iniezione di germi nel peritoneo e dopo 24 o 48 ore dall'infezione sperimentale.

Mi proposi allora di studiare se la presenza del bacterium coli nell'essudato peritoneale di animali morti per peritoniti sperimentali infettive, o per peritoniti chimiche presumibilmente asettiche, fosse dovuto a un semplice fenomeno cadaverico, o la migrazione del bacterium coli attraverso l'intestino avvenisse anche durante la vita dell'animale.

Il Klecki aveva già dimostrato fin dal 1895 nel laboratorio del Metschnikoff che è possibile il passaggio dei germi attraverso le pareti intestinali nel peritoneo sia per alterazioni della mucosa intestinale (lacerazioni, ulcerazioni, strozzamenti, ecc.), sia in condizioni di integrità della mucosa intestinale, e in questi casi il passaggio dei microrganismi attraverso le pareti intestinali non avveniva direttamente, per contiguità, ma indirettamente, per la via dei vasi, ove si trovano accumuli di batteri, mentre la tonaca muscolare dell'intestino formerebbe una barriera al passaggio diretto dei germi intestinali nel peritoneo. Quindi secondo le ricerche del Klecki si deve ammettere che è possibile l'infezione del peritoneo data dai germi intestinali, i quali anche in condizioni di integrità della mucosa intestinale possono migrare nel peritoneo per la via dei vasi; migrazione favorita anche dalla stasi venosa.

Nelle mie ricerche però m'interessava stabilire se questa migrazione avveniva dopo la morte o durante la vita dell'animale.

A tale scopo il 15 aprile alle 10 ant. si scelgono tre conigli robusti A, B, C, del peso medio di due chilogrammi, e s'inietta nel peritoneo di ciascuno 1 cmc. di olio essenziale di trementina.

Alle ore 16 dello stesso giorno pratico nei tre conigli una piccola laparotomia, e con l'ansa di platino sterilizzata alla lampada, striscio sulle anse intestinali, e faccio delle culture in brodo e in gelatina. Le provette rimangono sterili.

Il 16 aprile alle 10 ripeto le laparotomie e le culture del peritoneo dei tre conigli. Le culture rimangono sterili.

Lo stesso giorno alle ore 15 il coniglio B si mostra molto ammalato, tanto da non reggersi sulle zampe; pratico una nuova laparotomia su questo coniglio e ripeto le culture.

Alle ore 16 il coniglio è morto, e le ultime culture di questo coniglio mostrano dopo 16 ore lo sviluppo del *bacterium coli*.

Al mattino del 17 alle ore 8 muore anche il coniglio A e l'autopsia praticata subito dopo la morte, mostra una peritonite, e le culture dànno lo sviluppo del *bacterium coli*.

Il coniglio C muore anche il 17 alle ore 12; l'autopsia praticata subito dopo mostra i segni di una peritonite, ma le culture non mostrano lo sviluppo del *bacterium coli*.

Il 20 aprile ripetei l'esperienza nelle medesime condizioni del 15 aprile, sopra altri tre conigli che ricevettero 2 cmc. di trementina invece di 1.

Le laparotomie furono praticate dopo 10 ore e le culture del peritoneo rimasero sterili per tutti e tre.

Il 21 mattina erano morti due conigli, e in tutti e due si trovò peritonite e le culture mostrarono il *bacterium coli;* nel coniglio superstite si fece la laparotomia, alle ore 10 la cultura dette lo sviluppo di *bacterium coli.*

Anche il terzo coniglio morì il 21 alle ore 13 e dalle culture del liquido peritoneale si ebbe lo sviluppo di *bacterium coli.*

Conclusione. — *Queste esperienze dimostrano che si possono avere delle peritoniti asettiche da trementina, le quali però possono determinare anche in vita, il passaggio del* bacterium coli *dall'intestino al peritoneo; dopo la morte dell'animale per peritonite da trementina si riscontra quasi costantemente il* bacterium coli *nel peritoneo, anche se l'autopsia fu praticata subito dopo la morte dell'animale.*

Esperienze col diplococco e con lo streptococco in rapporto alla migrazione del « bacterium coli » dall'intestino nel peritoneo.

Il 20 aprile, alle 9 ant., s'iniettano nel peritoneo di tre conigli 1 cmc. di brodocultura virulenta di diplococco capace di uccidere l'animale in 24 ore.

Alle ore 16 dello stesso giorno si pratica nei tre conigli la laparotomia e si fanno le culture per strisciamento dall'ansa di platino sulle anse intestinali; le culture mostrano soltanto sviluppo del diplococco.

Il 21 aprile alle ore 8 è già morto un coniglio, e le culture del liquido peritoneale a piatto in gelatina e in brodo, mostrano lo sviluppo soltanto del diplococco.

Gli altri due conigli muoiono in mattinata e anche in questi le culture fatte dal peritoneo non dimostrano la presenza del *bacterium coli,* ma soltanto del diplococco.

Il 23 aprile s'iniettano nel peritoneo di tre conigli 1 cmc. ciascuno di brodocultura streptococcica, capace di uccidere il coniglio in tre o quattro giorni.

Le culture a piatto e in brodo fatte praticando la laparotomia nei giorni successivi all'infezione, non mostrano lo sviluppo del *bacterium coli;* ma solo lo sviluppo di cultura pura da streptococco.

Il 25 aprile uno dei conigli iniettati da streptococco è vicino a morire, onde si apre l'addome e si fanno delle culture attingendo l'essudato peritoneale.

La cultura a piatto in gelatina mostra colonie di diversa natura, le quali esaminate al microscopio dimostrarono la presenza del *bacterium coli* e dello streptococco, che potemmo poi coltivare in culture pure, mentre la provetta contenente brodo si mostrava intorbidata, fatto che non si osserva nelle culture da streptococco, e in questo caso l'intorbidamento era dovuto all'associazione del *bacterium coli* e agitando la provetta si metteva in movimento dal fondo della cultura un deposito fioccoso proprio delle culture da streptococco. Da un preparato microscopico infatti si potè rilevare la presenza del *bacterium coli* e dello streptococco.

Anche di questo liquido furono fatte culture a piatto in gelatina, e si isolarono così il *bacterium coli* e lo streptococco, che si poterono coltivar poi in culture pure.

Degli altri due conigli iniettati con lo streptococco, uno muore il 27 aprile e le culture praticate dal peritoneo qualche ora dopo la morte, mostrano lo sviluppo del *bacterium coli* e dello streptococco.

Il terzo coniglio resiste all'infezione, e le culture praticate previa laparotomia il 29 aprile rimangono sterili, e il coniglio non muore.

Conclusione. — *Questo gruppo di esperienze dimostra che allorquando si produce un'infezione peritoneale acutissima con germi molto virulenti (diplococchi) in modo che gli animali soccombano in 24 ore, non si determina nè in vita, nè subito dopo la morte il passaggio del* bacterium coli *dall'intestino nel peritoneo.*

Però se la peritonite ha un decorso più lungo per minor virulenza dei germi (streptococchi), l'irritazione e l'infiammazione del peritoneo determina anche durante la vita, e quando l'animale è già in condizioni di speciale gravità, il passaggio dei germi intestinali nel peritoneo; passaggio che poi si effettua costantemente appena avvenuta la morte dell'animale.

Quindi tanto dalle esperienze con la trementina che da queste con i germi (diplococco e streptococco) si può argomentare che il bacterium coli *è capace di passare dall'intestino al peritoneo anche durante la vita ogni qualvolta il peritoneo presenti infiammazioni asettiche o batteriche, le quali determinando un'iperemia e quindi una stasi venosa, favoriscono il passaggio dei germi intestinali nel peritoneo attraverso i capillari dell'intestino, anche quando non esista alcuna alterazione della mucosa intestinale.*

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
diretto dal professor A. Bonome

Noma e localizzazioni rare del bacillo del tifo.

Osservazioni del dott. ETTORE RAVENNA, aiuto.

Le osservazioni e le ricerche sul noma sono diventate in questi ultimi tempi sempre più interessanti, perchè resta ancora da chiarire un punto assai importante nella patogenesi di tale forma morbosa. È infatti fuor di dubbio che si tratta di malattia infettiva; ma v'è un gruppo di autori che ritiene sia una forma di gangrena che può essere determinata da varie specie di microrganismi patogeni in associazione ai microparassiti comuni ospiti della cavità boccale, mentre altri sostengono di aver trovato il microparassita specifico, al quale sol-

tanto è dovuto l'insorgere del processo necrotico, rapidamente distruttivo. Così si spiega come, dibattendosi tale quesito e data la relativa rarità dell'affezione, siasi creduto opportuno pubblicare e discutere anche casi di noma non corredati da alcuna ricerca culturale, ma semplicemente in base all'esame bacteriologico fatto al microscopio dei tessuti gangrenati, rivolgendo speciale attenzione alla zona di confine fra tessuto ammalato e tessuto sano, per vedere come quivi si comportassero eventuali specie bacteriche.

Io pure tengo a mia disposizione preparati microscopici di tessuti nomatosi, di un caso in cui la ricerca bacteriologica non si potè completare, ed è mia intenzione riferirne i dati forniti da un attento esame, dopo però l'illustrazione di un altro caso di noma, molto interessante in quanto si presta a considerazioni sulla patogenesi del processo gangrenoso e sul decorso e postumi dell'infezione tifica. Insorse nell'individuo di cui si tratta il noma nella guancia sinistra all'inizio della convalescenza di malattia grave, che per il suo andamento caratteristico fu diagnosticata tifoide, ed alla necroscopia si trovò pure una meningite purulenta, ma non si rinvennero lesioni apprezzabili nell'intestino.

Per questo reperto di autopsia sembrandomi il caso di importanza non comune, ne feci oggetto di ricerche bacteriologiche e di osservazione istologica; ma poichè i risultati dell'indagine bacteriologica furono specialmente interessanti, mi sembra opportuno, prima di passare a descrivere quanto mi fu dato di osservare, l'esporre brevemente i reperti ottenuti dagli autori che specialmente negli ultimi anni si sono occupati del noma.

Ommettendo le osservazioni più antiche, in cui non è detto che siano stati rinvenuti microrganismi nei focolai gangrenosi, osservazioni che del resto si trovano elencate in un'accurata letteratura raccolta dal Matzenauer (1), comincierò col ricordare che Froriep (2) e Strueh (3) descrissero come cause del noma dei corpi simili a funghi; che Ranke (4) nelle sezioni di tessuto nomatoso trovò cocchi colorabili col Gram, specialmente numerosi intorno alla parte necrosata, i quali iniettati negli animali d'esperimento producevano setticemia, ma nessuna gangrena locale; e che Lingard (5) descrisse in cinque casi di noma bacilli nella zona di confine fra tessuto malato e tessuto sano.

Lo Schimmelbusch (6) studiò in modo completo un caso di noma della guancia sinistra sviluppatosi in una bimba dopo il tifo. Nella parte centrale del tessuto necrosato si vedevano streptococchi, stafilococchi e diplococchi; ma su essi prevalevano forme bacillari: nella zona di confine poi i bacilli erano, si può dire, in cultura pura.

---

(1) MATZENAUER. *Noma und Nosocomialgangrän.* Arch. für Dermatologie u. Syphilis. B. LX, Heft 3, 1902.
(2) FRORIEP. *Chirurg. Kupfertafeln*, 1844.
(3) STRUEH. *Ueber Noma und deren Pilze.* Inaug. Dissertation, Göttingen, 1872.
(4) RANKE. *Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie des nomatösen Brandes.* Jahrbuch für Kinderheilkunde, Band XXVII, Heft 3, 1888.
(5) LINGARD. The Lancet, 1888.
(6) SCHIMMELBUSCH. *Ein Fall von Noma.* Deutsche medic. Wochen., 1889, n. 26, pag. 516.

L'Autore riuscì ad isolare questo bacillo ed a studiarne i caratteri culturali, fra cui i più interessanti sono: che cresce bene su tutti i terreni di nutrizione, dà alla superficie della patata un aspetto umido bianco-grigiastro, non coagula il latte e non fonde la gelatina.

Questo microrganismo si presenta sotto forma di bacilli corti e di lunghi filamenti, secondo il mezzo sul quale è cresciuto; non resiste al metodo di Gram.

L'inoculazione di brandelli di tessuto gangrenoso preso nella zona di confine, determinò in due conigli un ascesso semplice: l'iniezione di culture del bacillo isolato produsse modici focolai infiammatori locali nei conigli, nessuna reazione nel topo e nei colombi, e focolai di gangrena circoscritti, che venivano presto a guarigione, nei polli.

L'esame istologico del tessuto nomatoso mostra mancanza di struttura ove esiste la necrosi; e distruzione dei nuclei, specialmente del tessuto connettivo e muscolare, distruzione che comincia colla frammentazione della cromatina, nella zona di confine: resistono maggiormente alla mortificazione gli acini ghiandolari. Conclude l'autore che il *noma è una necrosi acuta dei tessuti senza considerevole reazione delle parti circostanti.*

Pure nel decorso del tifo insorse il noma nel caso del Grawitz (1), che all'esame microscopico rileva bacilli che occupano tutto il tessuto necrosato fino al confine colla parte ancora viva, dove si nota una zona di proliferazione cellulare nel connettivo e nelle fibre muscolari.

L'Autore ritiene molto probabile che la diffusione del noma sia stata prodotta solo da una specie di bacilli, ed il Loeffler (2) conferma questa ipotesi, riferendosi per confronto a quanto avviene nella cosidetta difterite dei vitelli, nella quale si riconosce facilmente che in tutti i casi sono causa della malattia dei bacilli che si trovano fitti nel confine fra tessuto sano e tessuto malato.

Il Bartels (3) riferisce l'esame microscopico istituito in due casi di noma: alla superficie della gangrena si vedono dei cocchi, ma nella profondità e verso il tessuto sano in prevalenza dei bacilli sottili, di lunghezza media, qua e là disposti a catena, che secondo l'autore avrebbero grande importanza per lo sviluppo della forma morbosa, per l'insorgenza della quale occorrerebbe però sempre un terreno predisposto.

Dall'illustrazione di due casi di noma su pezzi conservati da lungo tempo in alcool, il Rossi (4) compendia le note istologiche in necrosi e necrobiosi dei tessuti, ectasia dei vasi con trombosi di quelli più prossimi alla gangrena, imbibizione edematosa di tutti gli strati della pelle e infiltrazione parvicellulare, per lo più raccolta a focolaio, specialmente nel tessuto papillare. Dal punto di vista bacte-

---

(1) Grawitz. *Demonstration eines Falles von Noma.* Deut. medic. Woch., 1890, n. 15, pag. 318.

(2) Loeffler. Nella discussione che segue al caso del Grawitz.

(3) Bartels. *Ueber Noma.* Inaug. Dissert. Göttingen, 1892. Rif. in Baumgarten Jahresbericht, B. 8°, 1892.

(4) Rossi. *Ricerche batteriologiche sul noma.* Riforma Medica, 1892, vol. III, pag. 459.

riologico l'esame dimostra la presenza di un cocco disposto a catena o a zooglea, e di un bacillo sottilissimo isolato, o tutt'al più disposto in coppie.

Come ipotesi l'Autore crede si possa ammettere:

« Che assai probabilmente il bacillo sia uno degli ordinari ospiti della cavità orale, che ritrovi nel terreno propizio e nella simbiosi coi cocchi della suppurazione il mezzo di acquistare qualità virulente e divenire specifico della malattia.

« E che, infine, possibilmente siano i cocchi piogeni gli agenti provocatori del processo regressivo e la lesione una semplice ulcerazione micotica; nel qual caso i bacilli riscontrati non rappresenterebbero che un parassita innocuo ed accidentale. »

Bacilli e cocchi nei focolai di noma trovarono anche l'Elder (1) e il Foote (2), con disposizione caratteristica dei bacilli stessi, colorabili col Gram, a guisa di cultura pura nella zona di confine.

Maggiore importanza vien data specialmente dal Guizzetti (3), che il noma studiò col massimo dettaglio in una serie di lavori che più avanti ricorderemo, a uno speciale bacillo isolato dai focolai nomatosi da Babes e Zambilovici (4).

Questi Autori da un caso di noma coltivarono un bacillo (quello in questione) e un diplococco lanceolato; da un altro caso lo stesso bacillo, un altro bacillo non patogeno e un fermento, dal terzo ed ultimo caso pure un fermento associato a stafilococchi e streptococchi.

Nei tessuti in un caso al confine della gangrena videro all'esame microscopico un'invasione di finissimi bacilli; nel secondo caso microrganismi di specie diverse, fra cui bacilli fini, formanti filamenti ondulati ineguali.

Il bacillo isolato cresce bene nei mezzi di nutrizione, fonde la gelatina, dà sulla patata uno strato mammellonato, brunastro, opalescente, non resiste al Gram, e in un caso è descritto come un microrganismo lungo 6 μ, diritto, tagliato netto agli estremi, con tendenza a diventare granuloso; nell'altro caso come un bacillo corto, arrotondato agli estremi, immobile e senza spore.

I caratteri morfologici un po' variabili e i caratteri culturali di questo bacillo che vien detto di Babes e Zambilovici, sono nelle loro linee generali confermati dal Guizzetti (5), il quale lo isolò e lo potè studiar bene nel suo terzo caso di noma, nel quale detto bacillo era associato a scarsi cocchi. All'esame microscopico dei tessuti in tutti i tre primi casi di noma da lui descritti, accanto a cocchi o filamenti di *leptothrix buccalis*, o a bacilli banali, potè il Guizzetti mettere in evidenza, col metodo di Weigert per la fibrina, dei bacilli fini, che non esita di affermare dovessero essere la causa principale del noma, perchè dove il bacillo scomparisce cessa pure la gangrena, dove la gangrena si estende in-

---

(1) ELDER. *Case of cancrum oris.* Edinbourgh Medical Journal, 1893.

(2) FOOTE. The American Journal of the Medical Science, 1894.

(3) GUIZZETTI. *Ricerche batteriologiche e istologiche nel noma.* Policlinico, Sez. Medica, 1896.

(4) BABES e ZAMBILOVICI. *Recherches sur le noma.* Annales de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bucarest, 1895.

(5) GUIZZETTI. Op. cit.

vadendo i tessuti vitali, il bacillo esiste in quantità enorme, maggiore che altrove, e perchè nel primo caso, in cui la malattia era al suo inizio, il bacillo vi era già quasi solo e in quantità molto abbondante.

Mentre iniettando emulsione in brodo di tessuto nomatoso Babes e Zambilovici riuscirono a riprodurre la gangrena in due conigli, provocarono la formazione di ascessi nelle cavie, e la morte senza manifestazioni locali nei topi; il Guizzetti invece, innestando tessuto di confine nella cavia e nel coniglio, ottenne ascessi, e soltanto nel piccione una placca di gangrena.

Molte ed istituite con modalità diverse furono le iniezioni fatte dall'Autore col bacillo di Babes, e i risultati furono necrosi, ascessi o setticoemie nei conigli, ascessi ed infiltrazioni infiammatorie nelle cavie, gangrena con setticoemia nei piccioni, e talvolta setticoemia nei ratti bianchi.

Con sottili argomentazioni viene poi il Guizzetti a concludere che il bacillo che si trova sul confine del noma è veramente quello isolato e identificato come bacillo di Babes e Zambilovici. Crede egli perciò che tale bacillo *per ora abbia grandi probabilità per essere ritenuto la causa principale del noma.*

In un quarto caso di noma furono isolati lo stafilococco piogeno aureo, lo stafilococco piogeno albo e un bacillo con potere patogeno lievissimo per la cavia, più lieve ancora per il piccione, nullo per il coniglio, il quale per la sua lunghezza e per il complesso dei caratteri morfologici e culturali doveva essere assegnato alla varietà breve del bacillo difterico.

Particolare curioso si è che all'esame bacteriologico dei tessuti, oltre a micrococchi e bacilli vari, col metodo di Weigert per la fibrina, si misero in evidenza bacilli che « per il grande numero, per la disposizione nei tessuti, pel rapporto colla parte vitale non presentavano differenze coi bacilli fini del confine della gangrena nei casi sovraesposti », ma d'altra parte il caso non fornì nessun dato culturale che accennasse alla presenza del bacillo di Babes e Zambilovici.

Per quanto riguarda la descrizione istologica dei tessuti gangrenati l'Autore, dopo aver concluso collo Schimmelbusch che il *noma è caratterizzato da una mortificazione acuta di una parte, con una moderata reazione del tessuto che la circonda*, aggiunge, fra altro, i seguenti particolari:

La degenerazione ialina del connettivo persiste per un buon tratto nel tessuto vitale, il metodo di Weigert mette in evidenza nei primi tratti di tessuto sano un fino e denso reticolo di fibrina, nel tessuto gangrenoso diminuiscono e gradatamente scompaiono le fibre elastiche.

In due casi di noma Nicolaysen Lyder (1), oltre a cocchi, trovò nei tessuti all'esame microscopico e isolò dalle culture un bacillo non dotato di alcuna proprietà patogena. Conigli innestati invece con brandelli di tessuto nomatoso, morirono mostrando grandi ascessi e nei loro organi si trovarono dovunque streptococchi, e nel pus dell'ascesso piccoli bacilli che l'A. non riuscì a coltivare.

---

(1) NICOLAYSEN LYDER. Referat. in Centralbl. für Bakteriologie, 1896, pag. 603.

Uno speciale interesse presenta il caso di noma illustrato in lezione dal prof. Campana (1), insorto in bimba affetta da sifilide ereditaria, in quanto che l'Autore lo crede causato da arterite obliterante, che all'esame microscopico si vide in forma tipica nelle zone circostanti al tessuto necrosato. Degna di nota è questa osservazione, perchè la cosidetta teoria vasale del noma oggi non è più ammessa, ed il Guizzetti, in base a ricerche descritte nella sua terza comunicazione (2), crede di poter concludere che il noma di regola non è prodotto da alterazione nè dei grossi nè dei piccoli vasi e soggiunge che « quando coesiste un'arterite obliterante, questa deve essere considerata come causa predisponente e non determinante della gangrena ».

All'esame bacteriologico di un caso di noma, fatto soltanto al microscopio sui vetrini e sul tessuto gangrenato, il Simonini (3) vide cocchi, disposti di preferenza a catena, bacilli grossi, filamenti forse di *leptothrix* e bacilli fini, lunghi 3-4 μ, con estremi arrotondati, senza alcuno spazio chiaro, numerosissimi specialmente e quasi soli nella zona più vicina al tessuto vitale. Pur credendolo possibile, non si sente l'Autore di poter decidere senz'altro, mancandogli i dati culturali, che questo sia il bacillo di Babes e Zambilovici.

I bacilli fini abbondantissimi nel confine mise ancora in evidenza col metodo di Weigert il Guizzetti (4), il quale li ritiene identici a quelli descritti negli altri suoi quattro casi, e li crede anche qui legati all'esistenza e alla diffusione della gangrena, sebbene in questo caso le culture non abbiano dato sviluppo al bacillo di Babes e Zambilovici, ma invece a bacillo della difterite varietà breve, a stafilococchi e a streptococchi. In culture fatte dalla milza crebbero abbondanti colonie di bacillo del tifo, per cui l'Autore ritiene che la bambina in questione fosse affetta da infezione tifica.

Il microrganismo descritto dallo Schimmelbusch e che il Guizzetti non crede improbabile che possa identificarsi con quello di Babes e Zambilovici, fu coltivato anche dal Martin (5) in un caso di noma guarito, secondario a morbillo.

E mentre il bacillo del confine va assumendo sempre importanza maggiore, perchè aumentano i casi in cui lo si osserva, il Guizzetti (6) in una sesta sua osservazione di noma lo descrive bensì ancora, ma si ricrede intorno all'opinione da lui altra volta ammessa, che tale bacillo sia quello di Babes e Zambilovici, perchè all'esame culturale mancava quest'ultimo in tre dei suoi casi, mentre si è dimostrato di coltivazione assai facile. Nel sesto caso di noma, insorto in bimba di 2 anni in seguito a morbillo, il Guizzetti isolò il ba-

(1) Campana. *Un caso di noma da sifilide.* Riforma Medica, 1897, vol. I, pag. 345.
(2) Guizzetti. *Per l'etiologia e la patogenesi del noma.* Policlinico, Sez. Medica, 1898.
(3) Simonini. *Sopra un caso di noma nel decorso della pertosse.* La Pediatria, 1897, fasc. 11, pag. 329.
(4) Guizzetti. *Nuove ricerche batteriologiche nel noma.* Policlinico, Sezione Chirurgica, 1897.
(5) Martin. *Un case de noma guéri.* Revue médicale de la Suisse romande, 1897.
(6) Guizzetti. *Per l'etiologia e la patogenesi del noma.* Terza serie di ricerche, Policlinico, Sezione Medica, 1898.

cillo della difterite varietà breve, stafilococchi e streptococchi, ed all'esame istologico richiama l'attenzione su un dettaglio interessante, che cioè nei vasi, nervi e glandole la gangrena procede dagli strati esterni agli interni e che il connettivo muore prima dei tessuti più delicati, ad esempio gli epiteli.

All'illustrazione del caso l'Autore fa seguire delle ricerche sperimentali istituite per chiarire la patogenesi del noma: alcune di esse avremo occasione di ricordare in seguito.

Dalle ricerche batteriologiche sulla stomatite ulcerosa, che afferma avere molta somiglianza col noma, il Guizzetti (1) all'esame microscopico dei tessuti, accanto a un bacillo simile a quello del confine del noma, trova sempre, come altri osservatori, degli spirilli e ne consiglia perciò la ricerca, con metodi di colorazione da lui suggeriti (fucsina Ziehl molto diluita), anche nei casi di noma

Il Variot (2), in un caso di noma secondario a morbillo trovò soltanto i comuni piogeni e lo Schmidt (3) in un caso di noma secondario a scarlattina trovò nel confine bacilli corti, sottili, arrotondati alle estremità, associati a filamenti lunghi, ondulati, colorabili col metodo di Weigert. Dalle culture si svilupparono solo dei cocchi.

Bernheim e Pospischill (4) in tre casi di noma trovarono bacilli somiglianti a quelli della difterite e spirocheti sottili quasi in cultura pura sul margine della gangrena, e in uno di questi casi anche un bacillo tozzo ad estremità arrotondate, colorabile bene col bleu di metilene e più intensamente all'estremità che al centro.

Bacilli della difterite trovarono Freymuth e Petruschky (5) in un caso di noma dei genitali e in un altro caso di noma delle guancie: in ambedue i casi ottennero la guarigione col siero antidifterico. Nella seconda osservazione di noma delle guancie all'esame microscopico del tessuto gangrenoso, oltre al bacillo della difterite, si rinvennero spirilli molto fini, cocchi e bacilli ricurvi e in culture si svilupparono il bacillo di Loeffler, il pseudo-difterico e lo stafilococco aureo.

Anche Passini e Leiner (6) rinvennero il bacillo della difterite in un caso di noma accanto a bacilli lunghi coll'estremità appuntita.

I bacilli della difterite predominavano nella profondità del focolaio necrotico.

---

(1) Guizzetti. *Per l'etiologia e l'istologia della stomatite ulcerosa.* Archivio per le scienze mediche, Vol. XXIII, n. 1, 1898.

(2) Variot. *Analog. Verhalten der Nekrose bei Noma und Leichenfäulniss.* Journal de Clinique et de Thérap. infant., 1898, n. 17.

(3) Schmidt. *Ueber Noma.* Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. XLVIII, 1898.

(4) Bernheim e Pospischill. *Zur Klinik und Bakteriologie der Stomatitis ulcerosa.* Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1898.

(5) Freymuth u. Petruschky. *Ein Fall von Vulvitis gangraenosa (Noma genitalium) mit Diphtheriebacillenbefund. Behandlung mit Heilserum. Heilung.* Deut. medic. Wochen., 1898, pag. 232, n. 15.

Zweiter Fall von Diphtherie Noma. Noma faciei. Behandlung mit Heilserum. Herstellung. Deut. medic. Wochen., 1898, pag. 600, n. 38.

(6) Passini u. Leiner. Wiener klin. Wochen., 1899, n. 28.

Notevole, nel gruppo di ricercatori ultimi citati seguendo l'ordine cronologico, il reperto tanto frequente del bacillo della difterite in grembo al tessuto nomatoso.

Fra le osservazioni fatte in un caso di noma sviluppatosi in un bimbo nel corso di malattia diagnosticata pseudo-tifo, il Callari (1) riferisce che dagli innesti di brandelli di tessuto gangrenato in tubi di agar e di gelatina, crebbero colonie di streptococco e di microrganismi della putrefazione.

Sette casi di noma studiati dal Comba (2) e secondari tutti ad altri processi morbosi diedero sviluppo nelle culture essenzialmente ai comuni cocchi piogeni e ad alcune varietà di cocchi e di bacilli non patogeni. Solo nel primo caso fu isolato un bacillo, che l'A. chiama α, che riprodusse la gangrena nel topolino bianco. Si tratta di un bacillo tozzo, immobile, che resiste al Gram e che il Comba ritiene aver avuto parte non indifferente nella produzione o almeno nello sviluppo del noma.

All'esame dei tessuti, in 3 sui 5 casi studiati istologicamente si mise in rilievo il così detto bacillo del confine del Guizzetti, colorabile col Weigert, in altro caso fu visto un bacillo che aveva i caratteri del bacillo α, e nell'ultimo caso vi erano cocchi, bacilli e filamenti.

In base ai suoi reperti l'Autore pensa che il noma sia l'effetto dell'azione di varie specie bacteriche, ospiti della cavità boccale, le quali, trovato un terreno poco resistente ed indebolito da infezioni pregresse, acquistano proprietà patogene e producono la malattia.

Non è di questa opinione il Perthes (3), che in due casi di noma insorti uno durante tubercolosi polmonare, l'altro durante il tifo, mise in rilievo, oltre a cocchi esistenti solo nella parte superficiale della gangrena, all'esame dei vetrini e in grembo ai tessuti, un microrganismo, che crede la causa diretta della malattia, il quale sta di mezzo fra i bacilli e i funghi più altamente organizzati, è da ascriversi agli *streptothrix* e si presenta sotto forma di filamenti di lunghezza spesso assai considerevole; assai densi nella zona di confine e che penetrano nel tessuto vivo, dove circondano gli elementi cellulari producendone la morte. I vari aspetti, cioè di filamenti, di spirilli, di ramificazioni dicotomiche, di figure fusiformi e persino di forme simili a bacilli, sono sempre date dallo stesso fungo. Il quale nel primo caso fu anche coltivato, però solo in agar a 37° anaerobicamente, e la colonia a forma di nube risultava di filamenti eguali a quelli descritti nei tessuti. Nello stesso caso crebbero anche colonie di cocchi e di un bacillo corto e grosso. Una vera gangrena progressiva non fu prodotta

---

(1) CALLARI. *Il cancro acquatico e la rachitide osservati in Palermo.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1899, n. 28, pag. 291.

(2) COMBA. *Osservazioni cliniche, istologiche e batteriologiche in 7 casi di noma delle guancie.* Lo Sperimentale, 1899, pag. 81.

(3) PERTHES. *Ueber Noma und ihren Erreger* (relazione fatta al Congresso della Società tedesca di chirurgia a Berlino il 5 aprile 1899). Archiv für klinische Chirurgie, B. 59, 1899, Heft I, S. 111.

in nessuno degli animali d'esperimento (cani, conigli, cavie) inoculati col materiale gangrenoso dei due malati.

Per escludere poi che ci si trovi in presenza di un fungo della putrefazione, l'Autore ricorda che anzichè essere più abbondante nelle parti gangrenose più vecchie, dove si trova invece qualche grosso bacillo, esso prevale nella zona di confine verso il tessuto sano.

Seifert (1) conferma il reperto del Perthes dando grande valore ai microrganismi a forma di spirale, di fuso o di filamento e considerandoli la causa della malattia, perchè furono trovati costantemente in 7 casi; il Wagenmann (2), invece in una osservazione di noma delle palpebre ebbe all'esame bacteriologico soltanto dei cocchi e all'esame culturale alcune colonie di bacilli.

Un microrganismo patogeno ha isolato insieme ai comuni cocchi piogeni dal focolaio gangrenoso in un caso di noma il Trambusti (3): si tratta di un bacillo assai corto, immobile, senza spore, resistente al Gram, che non coagula il latte, non fonde la gelatina e che può in date condizioni riprodurre sperimentalmente il noma.

L'esame istologico mette in evidenza nel centro della gangrena molte specie di germi, alcune resistenti al Gram altre no: trattando col Loeffler e col Ziehl, si vedono numerosi spirilli, che verso il confine diminuiscono e sono sostituiti da numerosissimi bacilli corti resistenti al Gram.

Non si credette il Trambusti autorizzato a ritenere il bacillo da lui isolato come specifico del noma, sia perchè le ricerche si riducevano ad un solo caso, sia perchè il bacillo in questione non aveva riscontro in osservazioni di altri autori, e solo somigliava per qualche carattere al bacillo α del Comba.

Un altro microrganismo patogeno, la cui iniezione provocava forte necrosi dei tessuti nelle cavie e nei conigli, e che nel focolaio di gangrena si trovava associato a un bacillo innocuo e a un diplostreptococco capsulato, riuscì di isolare in un caso di noma il Longo (4). Questo microrganismo fonde la gelatina, non coagula il latte, sulla patata dà una patina del colore della patata stessa, è ancora vivo un mese e mezzo dopo la semina: al microscopio apparisce di variabile dimensione, da cocchi appena allungati a filamenti molto corti, resiste al Gram, è discretamente mobile, non presenta nè spore, nè ciglia, ma un punto chiaro nel mezzo ed estremità dolcemente arrotondate.

Neppure il Longo vuol sostenere che tale microrganismo da lui isolato sia lo specifico del noma, perchè, data specialmente la sua facile colorabilità, non sarebbe sfuggito agli altri ricercatori.

---

(1) Seifert. Dal Vereins Beilage der Deut. medic. Wochen., pag. 292, 1901; Medizin. Gesellsch. in Leipzig. Sitzung am 22 Oktober 1901.

(2) Wagenmann. Vereins Beilage der Deut. medic. Wochen., pag. 236, 1901; Medizinisch-naturwissen. Gesell. in Jena. Sitzung am 3 Juni 1901.

(3) Trambusti. *Sulla etiologia del noma*. Policlinico, sezione medica, 1902, fasc. I.

(4) Longo. *Reperto batteriologico in un caso di noma*. Policlinico, sezione medica, 1902, maggio, fasc. 6°, pag. 269.

Il Durante (1) fece culture in un caso di noma e isolò dall'interno della guancia molte colonie di *proteus vulgaris*, qualche colonia di stafilococco aureo e bianco e bacillo pseudo difterico: dall'esterno della guancia ottenne culture di stafilococco piogene aureo.

Il *proteus vulgaris* produsse nel coniglio e nella cavia soltanto una chiazza nerastra della cute, e combinato variamente collo stafilococco, diede proprio il quadro dell'ulcerazione necrotica con sfacelo. L'Autore conclude che si può pensare essere il noma determinato dai comuni germi della bocca, specialmente dal *proteus* e dagli stafilococchi, messi in speciali condizioni di vita.

L'esame di tessuto gangrenoso in due casi di noma richiama al Matzenauer (2) specialmente l'attenzione sulla zona di confine, dove numerosissimi si trovano bacilli colorabili col Weigert, snelli, diritti o leggermente ripiegati, isolati o disposti a catene, con estremità per lo più arrotondate. Tali bacilli si spingono anche nel tessuto sano, mentre diminuiscono di numero, degenerano e infine spariscono completamente verso il centro della parte necrosata.

L'Autore nega importanza allo streptothrix del Perthes: di simili ne ha trovato anch'egli nel tessuto nomatoso; ma se essi si spingono verso il confine, d'altra parte la striscia di bacilli assomiglia a una parete che invano i fili di funghi tentano di attraversare. Così questi ultimi si arrestano, mentre i bacilli, « simili a una colonna serrata di soldati in combattimento », penetrano attivamente nel tessuto sano.

A conclusione del suo studio istologico, l'Autore afferma che il noma è, come la gangrena d'ospedale, un processo infiammatorio, che porta presto alla necrosi da coagulazione dei tessuti. Nei preparati si distinguono tre zone: la gangrenosa superficiale, il tessuto sano nella profondità, e una parte intermedia, in cui predomina un reticolo di fibrina.

Il Trambusti (3) studiò bacteriologicamente altri sei casi di noma, isolando tre volte il bacillo da lui descritto nella sua prima comunicazione, costantemente lo stafilococco piogene aureo, quasi sempre lo stafilococco albo e lo streptococco, e trovando all'esame dei vetrini bacilli, cocchi, filamenti di leptothrix e, in due casi, numerosi spirilli; all'esame delle sezioni di tessuto, due volte il bacillo del confine del Guizzetti, mai gli spirilli o le forme di streptothrix.

Conferma l'Autore le conclusioni della sua prima memoria, che cioè « il noma non è dovuto ad un agente patogeno specifico, ma può esser dato da microrganismi differenti, dotati di azione necrosante e viventi in associazione con altre specie microbiche comuni nelle cavità del nostro organismo, comunicanti coll'esterno », e richiama l'attenzione sulla circostanza che tutti i ricercatori, oltre a

---

(1) DURANDO DURANTE. *Sulla batteriologia del noma.* La Pediatria, maggio 1902, n. 5, pag. 232.

(2) MATZENAUER. *Noma und Nosocomialgangrän.* Archiv für Dermat. und Syphilis, Bd. LX, Heft 3, 1902.

(3) TRAMBUSTI. *Ricerche batteriologiche in sei nuovi casi di noma.* Policlinico, Sezione Medica, 1902.

vari microparassiti, trovarono sempre i comuni piogeni, e fra questi pricipalmente lo streptococco.

Il Perthes (1) riferisce di aver trovato il fungo altra volta descritto anche in casi di noma osservati in China. All'esame microscopico della zona di confine, vedeva fili lunghissimi, finamente addossati, filamenti più grossi e più brevi, somiglianti a bacilli, microrganismi leggermente ricurvi e appuntiti all'estremità; forme tutte facilmente diagnosticabili come fasi diverse di accrescimento dello stesso fungo.

Lo Strada (2), in un caso di noma, ha isolato un bacillo dotato di una discreta mobilità, non resistente al Gram, il quale cresce bene in tutti i terreni di nutrizione aerobici e anaerobici, non fonde la gelatina, non coagula il latte e dà produzione di indolo. È patogeno per la cavia e per il coniglio, e riproduce la forma di gangrena locale, soltanto se inoculato in quantità molto scarsa.

Non intende l'Autore di designare questo bacillo come il microrganismo specifico del noma.

Recentemente l'opinione del Perthes fu da parecchi ricercatori confermata; prima dal Ranke (3), che trovò i funghi in preparati di noma della vulva, la cui imagine microscopica era perfettamente eguale alla figura riprodotta nel suo lavoro dal Perthes; poi in una seduta della Società dei naturalisti e medici di Dresda (4), in cui una comunicazione dello Schmorl sul noma diede seguito ad una interessante discussione.

Lo Schmorl comunica che all'esame bacteriologico dei tessuti in due casi di noma delle guancie, nelle parti superficiali si trovano microrganismi più diversi insieme a filamenti lunghi ed isolati di funghi, i quali aumentano di numero verso la profondità e predominano nel confine fra tessuto malato e tessuto sano.

Tali funghi sono simili a quelli descritti dal Perthes; si presentano anch'essi sotto vario aspetto e crescono assai in mezzo ai vasi, che non di rado sono trombizzati e nell'interno presentano pure filamenti del fungo stesso.

In uno dei casi lo streptothrix fu coltivato anaerobicamente in agar zuccherato e in agar al siero di sangue: nelle culture molto giovani, nel nastro centrale comparivano finissimi prolungamenti; nelle piastre le colonie erano piccole e lasciavano scorgere piccolissimi prolungamenti raggiati.

Negativi riuscirono gli esperimenti sugli animali; nondimeno non esita lo Schmorl a ritenere che il microparassita descritto abbia nel noma vera importanza eziologica.

Apertasi la discussione, ricorda il Plettner che in un caso di noma, vide

---

(1) PERTHES. *Erfahrungen in der ärztlichen Praxis bei Chinesen.* Muenchener medic. Wochen., 1902, n. 47, S. 1969.

(2) STRADA. *Sulla eziologia del noma.* Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, nella seduta del 16 gennaio 1903.

(3) RANKE. *Altes und Neues zur pathologischen Anatomie des nomatösen Brandes.* Muenchener medizin. Wochen. 1903, n. 1.

(4) Gesellschaft für Natur und Heilkunde zu Dresden. Sitzung vom 28 März 1903. Muenchener medizin. Wochen. 1903, n. 20, 19 Mai.

all'esame bacteriologico soltanto streptococchi e bacteri della putrefazione; Förster invece riferisce che su quattro casi di noma il Seiffert trovò sempre il fungo di Perthes e potè averne la cultura pura. Huebener, in parecchi casi di noma sviluppatosi durante l'infezione tifosa, trovò il bacillo della difterite, e Geipel, infine, in una osservazione di noma, rinvenne l'intreccio dei caratteristici funghi.

Una sintesi della storia della bacteriologia nel noma si può fare istituendo due categorie ben distinte di ricercatori, quelli cioè che non credono all'esistenza di un agente specifico, e quelli che attribuiscono l'insorgenza e lo sviluppo del processo morboso all'azione di uno speciale microrganismo. Questo microrganismo potrebbe essere per alcuni il bacillo di Babes e di Zambilovici, per altri il bacillo della difterite, per altri infine lo streptothrix descritto per la prima volta dal Perthes.

Ho desiderato dare dettagliata relazione sulle odierne cognizioni della bacteriologia del noma, ed ho espressamente accennato che in molti casi la malattia insorgeva durante o dopo il tifo, perchè il caso interessante che passo subito ad illustrare, è appunto di noma sviluppatosi dopo un'infezione tifosa e perchè i risultati delle mie indagini bacteriologiche furono quali in nessun caso della letteratura mi fu dato di rilevare. E passo ora senz'altro alle mie osservazioni.

OSSERVAZIONE I.

Noma della guancia sinistra. - Meningite tifosa. - Tifo senza lesioni intestinali.

C... G..., di anni 15, entra in sala chirurgica maschile dell'Ospedale civile di Padova il 13 dicembre 1902, proveniente da Torreglia, con diagnosi di noma, insorto all'inizio della convalescenza di tifo.

Scarse purtroppo sono le notizie che dal medico del paese potei avere sul decorso dell'infezione tifosa. Il C..... si ammalò circa alla metà di novembre contemporaneamente a una sua sorella, nè si ammettono dubbi sulla diagnosi di tifo, perchè l'andamento del processo ne mostrò tutti i caratteri e perchè in quei giorni in poche case vicine si osservarono ben undici individui colpiti da tale malattia. La febbre durò circa tre settimane e mezzo, e la nuova complicanza insorse dopo pochi giorni di apiressia: col noma fu ancora tenuto in paese quattro giorni, poi estendendosi rapidamente il processo e aggravandosi in modo allarmante le condizioni generali, il paziente fu trasportato a Padova.

Fu accolto in sezione chirurgica in condizioni tali da non permettere nè un esame generale dettagliato, nè alcun intervento terapeutico, nella persuasione che nulla avrebbe arrestato il processo o ritardato la morte. Infatti l'area necrotica, che all'ingresso del C..... in ospedale, mostrava sulla cute della guancia sinistra la dimensione di circa una moneta da cinque lire, al momento della morte, avvenuta il 19 novembre, quando ancora non erano decorse 24 ore di osservazione, aveva assunto un'estensione tre volte maggiore.

I dati dell'autopsia, praticata 24 ore dopo il decesso, sono i seguenti:

Alla *guancia sinistra* si osserva una grossa tumefazione delle dimensioni di una grande melarancia, che si può grossolanamente dividere in due parti; una centrale di colorito nero-verdastro, rotondeggiante e un'altra, che circonda tutto all'intorno la prima, di colorito verdastro più chiaro, e che confina con margine circolare abbastanza regolare col tessuto sano. La separazione fra queste due parti si fa per la presenza di una fenditura superficiale circolare, dalla quale ad una modica pressione geme in scarsa quantità un liquido verdastro non molto denso, di odore putrido. Il labbro superiore è tumefatto, macerato, di colore verde-nerastro: esaminata la guancia dalla parte interna, la si vede in sfacelo.

Tagliando questo vasto focolaio gangrenoso, si trova che i tessuti sono totalmente distrutti in corrispondenza della parte più scura, la quale è costituita di un ammasso di brandelli necrotici, in mezzo ad un liquido fetido verde-scuro; nell'altra porzione la necrosi è pure evidente, ma meno avanzata; il liquido è diventato più scarso. Da questa seconda zona al lato interno si passa gradatamente nel tessuto che diremo sano. La distruzione, interessando tutti i tessuti molli, arriva fino alla cavità boccale non solo, ma colpisce anche su larga scala parte delle ossa della faccia.

Cervello. — Nelle meningi tenui e specialmente lungo il decorso delle guaine linfatiche dei vasi, i quali si presentano ectasici e pieni di sangue, si vede un essudato di color giallo, sieroso-purulento. La sostanza bianca e la sostanza grigia sono anemiche.

Cuore. — Anemico il miocardio del ventricolo sinistro. Normali gli orifizi e gli apparecchi valvolari.

Polmoni. — Nel lobo superiore del polmone sinistro esistono tre piccoli infarti emorragici; in corrispondenza di questo lobo si vedono pure numerose emorragie sottopleuriche. La base del polmone destro è molto congesta.

Milza molto aumentata di volume (il doppio del normale), diminuita di consistenza, con polpa iperplasica, di colore rosso carico: tutti caratteri di un tumore acuto.

Reni in preda ad infiammazione parenchimatosa acuta, diagnosticabile per la congestione intensa associata a degenerazione torbido-grassa. La consistenza dell'organo è diminuita, in modo però appena percettibile.

L'*intestino*, esaminato minuziosamente lungo tutta la sua estensione, non presenta traccie di processo infiammatorio nè pregresso, nè in corso: non tumefazioni dei follicoli solitari o delle placche del Peyer, e tanto meno in questi organi ulceri o semplici erosioni e neppure cicatrici apprezzabili, o colorazioni anormali.

Stomaco normale — *Fegato* torbido.

I *gangli linfatici del mesentere* sono discretamente tumefatti e sulla superficie di taglio presentano le note della infiltrazione midollare.

Sono tumefatti anche i gangli ascellari del lato sinistro.

Nulla di anormale nella *vescica* e negli *organi genitali.*

Midollo osseo del femore rosso, funzionante.

I *seni mascellari* e *frontali* nulla offrono di anormale.

Diagnosi necroscopica. — Noma della guancia sinistra. Meningite sieropurulenta. Tumore acuto di milza. Tumefazione dei gangli linfatici del mesentere. Nefrite parenchimatosa acuta.

Furono fatte subito colle debite cautele della più rigorosa antisepsi culture su varii terreni di nutrizione dal tessuto del noma preso al confine verso la parte sana, dal pus delle meningi, dalla milza e dal sangue; furono messi a fissare in alcool assoluto pezzi di tutti gli organi per farne poi esami istologici e bacteriologici.

Emulsione di tessuto nomatoso fu inoculata in animali d'esperimento (conigli e cavie), e si esaminò subito il contenuto bacterico della milza, del focolaio gangrenoso e dell'essudato meningeo, con distensione del materiale su vetrini.

RICERCHE SUL FOCOLAIO GANGRENOSO DELLA GUANCIA SINISTRA.

Esame di preparati per distensione sui vetrini. — Colla fucsina Ziehl si colorano microrganismi in quantità abbondantissima e di aspetto diverso: predominano bacilli assai corti, diritti, ad estremità arrotondate, talvolta uniti a due a due nel senso della lunghezza; rari sono bacilli più lunghi e più grossi; un po' più frequentemente si vedono bacilli assai fini, molto lunghi, talora allineati in serie di ben quattro articoli, diritti: vi sono pure sparsi dei cocchi senza caratteristica disposizione, solo talvolta uniti a due a due (diplococchi?). Non si vedono spirilli nè filamenti che somiglino a funghi.

Col metodo di Gram conservano la colorazione specialmente le due varietà lunghe di bacilli e i cocchi, alcuni dei quali sono molto grossi e altri presentano l'accenno a disporsi allineati, senza però riprodurre tipiche le eleganti catenelle dello streptococco.

Culture fatte col materiale della zona di confine. — In tubi di agar diritto ed inclinato, semplice, con glucosio, o con glicerina; in brodo semplice, in brodo alcalino (per bacillo della difterite), in brodo con aggiunta di acido lattico o di acido fenico; in gelatina inclinata o diritta; in siero coagulato crebbero costantemente due varietà di microrganismi: un cocco ed un bacillo; ma quest'ultimo sempre in prevalenza.

Anche le piastre in agar semplice, in agar glicerinato e in agar all'acido lattico diedero sviluppo a due varietà di colonie, corrispondenti alle due varietà di microparassiti.

Il cocco per il color giallo dorato delle sue colonie e per la disposizione a grappolo veduta all'esame microscopico fu senz'altro diagnosticato stafilococco piogene aureo.

Si cominciò a sospettare della natura del bacillo, esaminando le colonie cresciute nelle piastre di gelatina, che mostravano per il margine ondulato e per le strie ramificate alla superficie l'aspetto caratteristico delle colonie di tifo. Prima però di pronunciarmi definitivamente per il bacillo di Eberth, volli fare un esame il più possibile completo dei suoi caratteri biologici, morfologici e culturali, ponendolo a confronto con bacillo identico isolato dall'essudato della meninge, dalla milza e dal sangue, con due varietà di tifo esistenti nella collezione bacteriologica dell'Istituto, e con un *bacterium coli.* Di queste ricerche comparative credo opportuno intrattenermi più avanti: ora, per finire di enunciare i tentativi di cultura fatti col materiale di noma, mi resta a dire che il latte diede presto un coagulo denso e sviluppo sempre del bacillo e dello stafilococco, che solo queste due varietà di microrganismi si ebbero in colture anaerobiche di brodo-gelatina, e che sull'agar inclinato all'acido lattico crebbero soltanto colonie grandi, bianche, rotondeggianti, a margini regolari, costituite del bacillo, che senz'altro, in base alle ricerche da me eseguite, posso sin d'ora chiamare bacillo del tifo.

Esame dei tagli del tessuto gangrenoso che comprendono e parte necrosata e parte sana. — Sezioni di pezzi inclusi in paraffina furono colorate col metodo di Gram, col metodo di Weigert, genuino e colla modificazione apportata dal Guizzetti (soluzione fenica di violetto di genziana), per mettere in evidenza il cosidetto bacillo del confine, colla fucsina Ziehl diluita, come la consiglia il Guizzetti stesso per gli spirilli, e colla tionina fenica alla Nicolle, la quale colorisce i microrganismi tutti di un tessuto e serve benissimo per il bacillo del tifo. Per studiare le alterazioni istologiche apportate nei tessuti dal processo gangrenoso, oltre ai metodi di colorazione sopra indicati, si adoperò pure il Pappenheim (verde di metile, pironina e resorcina) per la ricerca delle plasmacellule e i metodi Weigert, Unna-Tänzer, e bleu policromatico per le fibre elastiche.

a) *Esame istologico.* — La zona di tessuto gangrenoso consta di zolle costituite o di sostanza omogenea assai debolmente colorata, o di fasci rigonfiati di connettivo in degenerazione ialina, o di un detrito granuloso, alternate a zolle che col metodo di Weigert o di Gram si mostrano assai intensamente colorate in bleu e constano di accumuli di microrganismi.

Nel tessuto necrosato in alcuni punti non esistono più affatto nuclei, in altri punti ve ne sono pochi, atrofici, deformi o spezzettati, la cui sostanza cromatica non è più disposta a reticolo, ma a blocchi tinti in modo omogeneo e talora molto intensamente. Dove esistono fibre muscolari, esse si presentano notevolmente rigonfiate e senza alcuna struttura: alcune poche però mostrano ancora accenni della striatura trasversale. In corrispondenza della parte necrosata scomparsa completamente è l'epidermide.

In questo caso di noma, come dal lato interno della guancia si è visto un graduale passaggio fra il tessuto malato e il sano, così l'esame istologico mostra non essere netto il confine fra la parte già caduta in necrosi e quella ancora vitale. Infatti aumentano man mano i nuclei in mezzo al connettivo, il quale dallo stato di degenerazione ialina passa gradatamente alla sua struttura normale fibrillare: i nuclei ancora presentano vacuoli, scarsa sostanza cromatica e questa disposta a blocchi; ma le alterazioni loro vanno man

mano diminuendo. Compaiono intanto gruppetti di 4-5 piccole cellule rotonde, poi nel primissimo tratto di tessuto vitale l'infiltrazione parvicellulare diviene veramente notevole e di qua si spinge ancora profondamente nella parte sana. In mezzo ai focolai di infiltrazione si vedono abbondanti le figure nucleari descritte e disegnate dal Ranke nel 1° fascicolo della *Muenchener medizinische Wochenschrift* del 1903. Alcuni di tali nuclei hanno forma di coroncina, altri di rosetta: la cromatina è disposta talvolta circolarmente ad anello o a ferro di cavallo, o a mezzaluna; talvolta è distribuita a piccoli grumi collegati fra loro da sottili filamenti, talora infine è andata incontro a una completa frammentazione. A conferma di quanto ricorda Guizzetti, posso dire anch'io che di fasci connettivi ialini ne persistono ancora in mezzo al tessuto vitale e che nei preparati coloriti col metodo di Weigert per la fibrina si vedono, sempre però a gruppi o a strie isolate, mai a strato continuo, degli intrecci di fibrina formanti reticoli finissimi, che si osservano nel tessuto vivo ancora per tratti ben distanti dalla gangrena. Di fibrina mai ne vidi nella parte necrosata.

Alterazioni degne di essere menzionate non mi fu dato di apprezzare nell'epidermide, nelle fibre muscolari e nei vasi sanguigni del tessuto vicino alla gangrena; in nessun punto esistevano emorragie o trombi e i vasi erano tutti completamente vuoti.

Per le fibre elastiche mi diedero preparati dimostrativi il metodo di Weigert e quello di Unna-Tänzer, coll'aiuto dei quali vidi chiaramente che, sebbene si verifichi diminuzione graduale fino a scomparsa completa del tessuto elastico stesso man mano ci si avvicina al focolaio necrotico, tuttavia è dato ancora di scorgere qualche finissima fibrilla, senza accenno alla disgregazione o alla frammentazione, non solo frammezzo a gettate di connettivo in degenerazione ialina, ma anche proprio in grembo alla parte in cui la necrosi è avanzatissima.

Il bleu policromatico e il metodo di Pappenheim dimostrano che non esistono plasmacellule nel focolaio gangrenoso e neppure nel tessuto sano che lo circonda, o nei punti ove abbondante esiste l'infiltrazione parvicellulare.

Concludendo, i risultati dell'esame microscopico collimano in generale con quelli riferiti dai vari autori, ed è naturale che così dovesse essere, perchè si tratta in ultima analisi delle comuni lesioni che si possono vedere in un focolaio di necrosi profonda. In due punti però questo mio caso si discosta, cioè che non vi è come negli altri casi di noma una separazione netta fra tessuto ammalato e tessuto sano, e che esiste d'altra parte abbondante infiltrazione parvicellulare. Queste differenze trovano la loro ragione, a mio credere, nella natura e nella disposizione dei microrganismi che ora passeremo a descrivere: vedremo infatti che non vi è qui quello strato di microrganismi descritto da tanti autori come parete divisoria fra parte necrosata e parte vitale, ma invece esiste una specie di microrganismi che si infiltra nel tessuto sano: poichè d'altra parte si vedrà essere molto probabile trattarsi del bacillo del tifo, non sembra fuor di luogo ammettere che anche qui esso abbia destato quell'infiltrazione parvicellulare, che è reperto tanto frequente negli organi in cui si rinviene il bacillo di Eberth.

b) *Esame bacteriologico. Metodo di Nicolle.* — Non dà imagine netta negli accumuli di microparassiti addensati che frequentemente esistono in mezzo alle zone di gangrena più avanzata; soltanto in certi tratti ivi si scorgono cocchi senza aggruppamenti tipici, ma variamente sparsi, e bacilli corti. Ma è d'altra parte un metodo prezioso in quanto mette in rilievo dei bacilli, che vedremo non colorarsi nelle sezioni trattate col Gram, bacilli abbondantissimi oltre, come si è visto, nel tessuto necrosato, anche al confine fra questo e il tessuto sano e nei primi tratti del tessuto sano stesso, e che poi, diminuendo gradatamente di quantità, si approfondiscono per buon tratto e si presentano infine a gruppetti di 5-6 articoli, in mezzo o non ai focolai di infiltrazione parvicellulare, e ben lungi dalla gangrena. In qualche tratto del tessuto vitale, non però tanto profondamente, si vedono anche dei cocchi. I bacilli sono generalmente corti, pure non presentando dimensioni costanti; anche il loro spessore è vario, per modo che talora sono abbastanza snelli, tal'altra invece sono piuttosto tozzi.

La loro forma e la loro disposizione si avvicinano a quelle del bacillo di Eberth

come si trova nei tessuti: con esso però non mi sentirei di identificarli, al semplice esame microscopico; sarebbe tuttavia di sostegno alla diagnosi di bacillo del tifo l'abbondanza di essi nel tessuto, abbondanza che farebbe riscontro col predominio in tutti i terreni di cultura dello sviluppo del tifo su quello dello stafilococco aureo. Quando poi si pensi che il bacillo di Eberth prolifera attivamente nei tessuti morti e da questi, data la sua grande mobilità, è facile che passi nei tessuti vitali, si comprende facilmente come in sì grande abbondanza lo si abbia rinvenuto in grembo e al tessuto necrosato e al tessuto ancor sano del nostro focolaio di noma.

Per tutte queste considerazioni mi par difficile che il bacillo descritto sia un altro microparassita, che per condizioni speciali non si è sviluppato nei substrati culturali.

Metodo di Gram. — In grembo al tessuto necrosato si vedono accumuli di microrganismi colorati intensamente in violetto: nella zona della maggior distruzione si presentano come minuti granuli, in mezzo ai quali si vedono soltanto qua e là cocchi veramente tipici disposti di preferenza a due a due e qualche bacillo corto. Nei punti in cui la necrosi è meno avanzata, è meno abbondante l'accumulo di microrganismi, ma aumentati sono in relazione i cocchi a forma tipica. Gradatamente diminuendo fino a scomparire completamente, accumuli di cocchi, senza assumer mai neppur qui disposizione a catenella o a grappolo, si internano in mezzo al tessuto vivo, approfondendosi però molto meno di quei bacilli sopra descritti colorabili colla tionina fenica, e che la completa assenza nei preparati ora studiati dimostra chiaramente non resistere al metodo di Gram.

Il metodo di Weigert fatto colla genziana all'acqua d'anilina alla Ehrlich, o in soluzione fenica (Guizzetti) diede un reperto identico al Gram, nè mise in rilievo bacilli di confine.

Nelle sezioni trattate colla *fucsina fenica* nella soluzione di Pfeiffer (1 cmc. di soluzione di Ziehl in 20 cmc. di acqua distillata) non si videro mai degli spirilli.

In conclusione due sono le forme microbiche colorate nei tessuti: un cocco resistente al Gram e un bacillo che non resiste bene al Gram e che si mette in evidenza colla tionina fenica. I reperti microscopici messi a confronto con quelli culturali, mi permettono di ritenere che il cocco sia lo stafilococco aureo, e il bacillo quello del tifo, il quale ultimo per la prima volta, a quanto mi consta, sarebbe da me stato isolato da un focolaio di noma.

RICERCHE SULLA MILZA.

Esame del succo di milza su vetrini. — Colla fucsina Ziehl si mettono in evidenza scarsissimi cocchi uniti spesso a due a due: più abbondanti sono dei bacilli piuttosto grossi, con spazio chiaro nel mezzo, con estremità arrotondate, lunghi μ 2-3, isolati od uniti a due o nel senso della lunghezza, o in modo da formare un angolo.

Col metodo di Gram nel succo di milza disteso su vetrini restano colorati soltanto i cocchi.

Culture. — Materiale preso sterilmente dalla milza fu coltivato in brodo comune, in brodo alcalino e in brodo all'acido fenico, in brodo gelatina entro tubi resi anaerobici col passaggio dell'idrogeno; in gelatina e in agar semplice, glicerinato e al glucosio; in piastre di agar e di gelatina e su patata.

Si sviluppò sempre un bacillo coi caratteri culturali simili a quelli del bacillo del focolaio del noma, caratteri che in seguito enumererò: questo microrganismo dalle seminagioni della milza crebbe sempre puro.

All'esame microscopico il bacillo si presenta tozzo, con margini arrotondati, spazio chiaro nel centro e di maggior spessore nelle culture liquide (brodo e brodo-gelatina). Non resiste al Gram, e avvenendo, quando si proceda con tale metodo, completa la decolorazione del preparato, ci si accerta che rappresentano fasi di sviluppo del bacillo certe forme non perfettamente colorate, ma piuttosto ovali, che molta somiglianza mostrano con un cocco.

Esame microscopico di sezioni dell'organo. — La tionina fenica, la cocciniglia alluminata e successivo trattamento col violetto di genziana (metodo di Gram e di Weigert), la fucsina Ziehl in soluzione diluita mettono in evidenza le note caratteristiche di una milza tifosa, con numerosissime e tipiche cellule globulifere e con abbondantissimi bacilli che si colorano in bleu colla tionina fenica, in rosa col Ziehl e non appariscono nelle sezioni trattate coi metodi al violetto di genziana; bacilli sparsi o riuniti in gruppetti o in grandi ammassi, e che per la forma e disposizione non esito a chiamare bacilli del tifo.

Il Gram mette in rilievo dei cocchi, localizzati però a un solo punto delle sezioni da me esaminate.

RICERCHE SUL SANGUE.

Furono fatte soltanto culture in brodo, in gelatina, in agar semplice e in agar con acido lattico, e si sviluppò sempre e puro lo stesso bacillo, simile nei suoi caratteri a quello della milza e del noma.

RICERCHE SUL MATERIALE DELLA MENINGITE.

Esame dei vetrini. — La fucsina Ziehl colorisce nell'essudato purulento numerosissimi bacilli sparsi o a gruppetti, alcuni a margini arrotondati, altri con spazio chiaro nel centro, di lunghezza molto varia, talora sì corti da rassomigliare lontanamente a un cocco.

Nel pus col metodo di Gram non si mette in evidenza nessun microrganismo.

Culture. — Sempre lo stesso bacillo in cultura pura si sviluppò nel brodo semplice, o all'acido lattico, o all'acido fenico, o nel brodo fortemente alcalino; nei tubi di gelatina; nei tubi di agar semplice, di agar glicerinato e di agar con aggiunta di acido lattico, e anaerobicamente in brodo-gelatina al terzo.

Questo bacillo, non resistente al Gram e che corrisponde morfologicamente a quello di Eberth, presenta dimensioni varie a seconda del substrato su cui prese sviluppo: tozzo e molto corto in gelatina, sempre tozzo, ma un po' più lungo in brodo, più lungo ancora e più snello in agar.

Esame microscopico di pezzi di cervello. — Furono adoperate come sostanze coloranti la tionina fenica (Nicolle) e la cocciniglia alluminata con violetto di genziana alla Gram e alla Weigert (metodo per la fibrina).

a) *Reperto istologico.* — L'essudato meningeo è costituito da accumulo di globuli bianchi con abbondanti cellule del pus ed altre forme degenerative, quali vacuoli nel protoplasma o nel nucleo, disposizione anomala a blocchetti omogenei della cromatina, frammentazione della medesima. In discreto numero troviamo cellule di volume considerevole, contenenti nel loro interno da uno a 4-5 globuli rossi (cellule globulifere).

Soltanto col metodo di Weigert si mette in evidenza in punti circoscritti un reticolo a maglie molto larghe di scarsa fibrina. Filamenti sparsi di fibrina si trovano, sebbene molto di rado, in altri punti del preparato in mezzo ai globuli bianchi.

I vasi sanguigni sono dilatati e contengono nel loro interno accumuli di leucociti e cellule endoteliali rigonfiate staccatesi dall'intima.

L'essudato è dovunque nettamente distinto dalla superficie delle circonvoluzioni sottostanti, nelle quali è evidente, in modo speciale nelle cellule grandi piramidali, una spiccata degenerazione vitrea, con scomparsa completa delle zolle cromatofile di Nissl e colorazione intensa ed omogenea del corpo nucleare.

b) *Reperto bacteriologico.* — Microrganismi si possono mettere in evidenza soltanto nell'essudato meningeo e col metodo di Nicolle. Si tratta sempre del bacillo più volte descritto, qui molto abbondante, isolato o a gruppi e assai spesso contenuto entro il protoplasma di globuli bianchi.

Esame microscopico del midollo spinale. — Le cellule ganglionari non presentano alte-

razioni di struttura e mostrano evidentissimi e normali i corpi cromatofili del Nissl. Il midollo è circondato da uno strato sottile e non continuo di globuli bianchi, in mezzo ai quali si colorano col Nicolle i soliti bacilli: l'essudato è scarsissimo, tanto che si comprende come sia sfuggito all'attento esame fatto ad occhio nudo durante la necroscopia.

Si tratta dunque di un caso tipico di meningite cerebro-spinale da bacillo di Eberth: localizzazione che, se non molto rara, tuttavia non capita di osservare tanto spesso al tavolo anatomico.

Una rapida scorsa sulla letteratura dell'argomento ci dà come possibili, ma non sicuri il caso di Neumann e Schoeffer (1) di meningite, dal cui pus si isolò un bacillo che secondo gli AA. aveva moltissimi, ma non tutti i caratteri di quello del tifo, il caso di Roux (2), che da culture della milza ebbe colonie analoghe a quelle del tifo, ma dal pus della meninge non ebbe nessuno sviluppo, il caso di Adenot (3), che dall'essudato meningeo ottenne culture di un bacterio, che se non identico, crede appartenere ad una varietà molto prossima al bacillo di Eberth, e il caso di Netter (4), comunicato nel 1889, in cui il microrganismo trovato nell'essudato di una meningite aveva solo lo sviluppo su patata differente dal bacillo del tifo.

Sembra che il primo caso non dubbio di meningite tifosa sia quello descritto dal Kamen (5) come complicazione di infezione tifoide, e al quale seguì l'osservazione di Fernet (6), in cui nell'intestino solo una placca di Peyer era lesa e le meningi iperemiche contenevano un essudato abbondante, ma non purulento, con bacilli del tifo.

Da culture della corteccia cerebrale isolò il bacillo di Eberth il Silva (7) in una bimba di 10 anni morta di tifo in stato epilettico e che all'autopsia nell'intestino presentava ulceri dell'ileo e nel cervello non le alterazioni tipiche della meningite, ma « la sola pia madre ricca di sangue ed infiltrata di siero, aderente alle circonvoluzioni cerebrali in modo da lasciarvi lacinie nello staccarnela ».

Assalti epilettici presentò pure la donna di 21 anni sezionata da Honl (8), ma questa mostrò all'autopsia, oltre alle tipiche lesioni del tifo nell'intestino e nella milza, una vera meningite purulenta da bacillo del tifo, riconosciuto all'esame microscopico e allo sviluppo in cultura pura.

Nel caso descritto da Mensi e Carbone (9) la meningite insorse nel quinto

---

(1) Neumann e Schoeffer. *Zur Aetiologie der eitrigen Meningitis*. Virchow's Archiv, Bd. CIX, 1887.

(2) Roux. Lyon Médical, 1888.

(3) Adenot. *Recherches bactériologiques sur un cas de méningite microbienne*. Arch. de méd. expér., 1889.

(4) Netter. Le Bulletin médical, 1891.

(5) Kamen. Internationalen klinischen Rundschau, 1890.

(6) Fernet. *Méningite typhique par bacille d'Eberth*. Le Bulletin médical, 1891, n. 54.

(7) Silva. *Complicanza letale rara del tifo addominale*. Riforma Medica, 1891, vol. 3°, pag. 709.

(8) Honl. Verhandlungen der böhm. Akademie für Kunst. und Wissensch. in Prag. Jahrg. II, n. 21, 1892.

(9) Mensi e Carbone. *Un caso di meningite cerebro-spinale da bacillo di Eberth*. Riforma Medica, 1893, vol. I, pag. 14.

giorno di apiressia dopo ileo-tifo in bambina di sei anni. Le ulceri tifose nell'ileo erano in via di cicatrizzazione, le ghiandole linfatiche mesenteriche iperplasiche ed alcune rammollite e necrotiche al centro, la meningite era cerebro-spinale e a tipo fibrino-purulento e dalla milza e dal pus dell'essudato meningeo non fu coltivata che un'unica forma di bacillo, che aveva tutti i caratteri di quello del tifo.

Hintze (1) all'autopsia di una bimba morta di tifo trovò una grave pachi- e leptomeningite emorragica purulenta, che le ricerche bacteriologiche dimostrarono causata da bacillo di Eberth.

Vincent (2) in un soldato morto per una ricaduta di tifo trovò esclusivamente il bacillo specifico nella milza, e in processi infiammatori dell'endocardio e delle meningi riscontrati all'autopsia.

Le alterazioni comuni del tifo, più iperemia e edema delle meningi e del cervello rilevò all'autopsia di un caso il Tictine (3) e culture del cervello diedero accrescimento solo al bacillo del tifo, che si colorò anche nei tagli di frammenti del tessuto. Non riescì invece a colorare il bacillo di Eberth, ma lo coltivò puro dall'essudato della meninge in un secondo caso di tipica meningite purulenta diffusa osservata all'autopsia di un tifoso.

L'A. colle iniezioni sottodurali di culture di tifo riuscì a riprodurre nei conigli un vero processo infiammatorio delle meningi, e in terza giornata la suppurazione.

Altri casi di meningite da bacillo del tifo sono quelli descritti dal Daddi (4), quello dello Stühlen (5) di pachi e leptomeningite purulenta, da cui non furono fatti esami microscopici, ma solo culturali, e questi positivi per il bacillo di Eberth, e il caso di Kühnau (6) di meningite purulenta in tifoso, la quale all'esame istologico mostrò accumulo di fibrina con cellule di pus e numerosi bacilli simili a quelli del tifo, che furono isolati in cultura pura dalla milza, dalle ghiandole linfatiche del mesentere e dall'essudato purulento della meninge.

Diagnosticata una meningite nel corso di una febbre tifoide, Jemma (7) fece due punture lombari, da cui la prima volta ricavò un liquido che non mostrò all'esame microscopico nessun microrganismo, ma i cui innesti nei terreni di cultura diedero sviluppo al bacillo del tifo, e la seconda volta ebbe positivo per il bacillo di Eberth l'esame microscopico insieme a quello culturale.

Un altro caso di meningite fibrinosa-purulenta da bacillo del tifo descrive il

---

(1) Hintze. *Ueber die Lebensdauer und die eitererregende Wirkung des Typhus-bacillus in menschlichen Körper.* Central. für Bakter. und Parasit., 1893, pag. 445.

(2) Schmidt's Jahrb., 1893, Bd. 237, n. 2, S. 200.

(3) Tictine. *Contribution à l'étude des méningites et des abscès produits par le bacille de la fièvre typhoïde.* Arch. de Médec. expériment., vol. 6°, 1894, pag. 1.

(4) Daddi. Lo Sperimentale, 1894, n. 17.

(5) Stühlen. *Ueber typhöse Meningitis.* Berliner klin. Wochen., 1894, n. 15, p. 352.

(6) Kühnau. *Zur Kenntniss der Meningitis typhosa.* Berl. klin. Wochen., 1896, n. 25, pag. 559.

(7) Jemma. *Meningite da bacillo di Eberth nel corso di una febbre tifoide. Guarigione.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1897, n. 148, pag. 1575.

Kamen (1) in un soldato, e il microrganismo fu dall'Autore rinvenuto su preparati dell'essudato e lo si ottenne anche in cultura pura.

Da una meningite purulenta complicata con ascesso cerebrale, insorta verso il declinare di tifo addominale in una fanciulla di 11 anni, il Vanzetti (2) isolò soltanto il bacillo del tifo.

Che nel caso che sto descrivendo il processo infiammatorio delle meningi fosse causato proprio dal bacillo di Eberth, probabilmente in seguito a setticemia, dimostreranno ancor meglio i caratteri culturali del microrganismo, che farò dettagliamente seguire a un breve esame istologico di altri organi del C....

ESAME DELL'INTESTINO.

All'osservazione istologica di sezioni di intestino tenue in corrispondenza dell'ileo, colorate colla tionina fenica e col metodo di Gram, si conferma il reperto necroscopico di assenza completa di processo infiammatorio. Non è possibile farsi un concetto esatto sulla integrità o meno dell'epitelio che riveste i villi, per quanto riguarda lesioni che permettano il passaggio, a mucosa che appare perfettamente integra ad occhio nudo, di specie bacteriche che come il tifo possono essere ospiti dell'intestino. È ben vero che nella mucosa e nella sottomucosa si vedono bacilletti colorati dal Nicolle; ma mentre potrebbero essere bacilli del colon, non è neppure escluso che siano varietà che nulla hanno a che fare col tifo o coi similtifi, in quantochè bacilli nella mucosa e nella sottomucosa resistono alla decolorazione del metodo di Gram.

L'esame macro- e microscopico dell'intestino ci conferma nella diagnosi già fatta d'infezione tifosa senza lesioni intestinali.

---

(1) Kamen. *Ein weiterer Fall von typhöser Meningitis.* Centralb. für Bakteriol. u. Parasit. Band. XXI, 1897, pag. 440.

(2) Vanzetti. *Ascesso cerebrale e meningite purulenta da bacillo di Eberth.* Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino, vol. VI, fasc. 7°, 1900.

(*Continua*).

III.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. CONCETTI

Ulteriore contributo allo studio dell'etiologia del noma[1]

per il dott. A. LONGO
assistente nella clinica, medico-aiuto negli ospedali di Roma.

Al IV Congresso pediatrico, tenutosi in Firenze nell'ottobre 1901, comunicavo i risultati delle mie ricerche batteriologiche e sperimentali eseguite in un caso di noma, ricerche la cui importanza dipendeva essenzialmente dal fatto dell'avere potuto in quel caso isolare un batterio dotato di intenso potere necrotizzante verso i comuni animali da esperimento (cavie e conigli): potere necrotizzante tale quale nessuno dei batterii isolati da altri osservatori aveva esplicato; e tale sua azione sugli animali era talmente tipica e costante da permetterne facilmente la diagnosi (molto più che non gli altri caratteri vuoi morfologici che biologici) da tutte le altre forme batteriche fino allora conosciute. Ricorderò brevemente in che cosa essa consisteva: inoculato ad alte dosi (1-2 centimetri cubici di coltura in brodo) l'animale moriva quasi sempre entro le 24 ore per intensa emolisi la quale esplicandosi su tutta la massa sanguigna si rivelava chiaramente all'autopsia per un anasarca ematico abbondantissimo, ed il siero che imbeveva il tessuto sottocutaneo e le masse muscolari, che riempiva le cavità pleuriche e peritoneale era di colore vinoso e di aspetto limpidissimo. Inoculando invece gli animali con dosi minori (cmc. 0.10-0.20) essi sopravvivevano ed al sito d'inoculazione si aveva la formazione di un'estesa placca necrotica la quale non mancò mai sia nelle cavie, che nei conigli e che, per i fatti che ne precedevano la formazione, era evidentemente dovuta ad un'azione emolitica locale del batterio o dei suoi prodotti solubili, più anzi di questi che di quello, come dimostrarono le inoculazioni isolate eseguite con l'uno e con gli altri.

Conchiudendo allora sia al Congresso di Firenze che nella pubblicazione comparsa nel *Policlinico* (Sez. med., 1902) facevo notare come io

(1) Comunicazione fatta nella prima riunione della sezione romana della Soc. ital. di pediatria, 1 marzo 1903.

non intendevo affatto sostenere che il germe da me isolato dovesse ritenersi specifico del noma, più che per altro per il fatto che essendo tanto facilmente coltivabile e riconoscibile, difficilmente avrebbe potuto sfuggire alle accurate indagini degli osservatori che mi avevano preceduto; emettevo però il dubbio che la enorme somiglianza che il suo sviluppo in agar presentava con quello del *proteus vulgaris* avesse potuto forse sviare le ricerche precedenti e fare attribuire a questo germe l'importanza quasi nulla che spetterebbe alla presenza di un proteo in un processo gangrenoso.

Nel gennaio del 1902 (posteriormente quindi alla mia comunicazione al Congresso di Firenze ma anteriormente alla pubblicazione della medesima) il Trambusti (1) pubblicava i risultati delle sue ricerche batteriologiche in un caso di noma nel quale aveva isolato un batterio capace di produrre necrosi, ma in associazione con i comuni piogeni che si trovano nella flora buccale.

In ricerche ulteriori eseguite in sei altri casi di noma il Trambusti accanto ai comuni piogeni che rinvenne costantemente nei focolai necrotici, rinvenne solo in tre casi la forma batterica da lui precedentemente descritta, sicchè ribadisce il concetto già espresso nel suo lavoro precedente, secondo il quale il noma anzichè una malattia specifica la si dovrebbe ritenere come prodotta dai comuni germi (specialmente i piogeni) esistenti nella flora buccale, i quali in condizioni speciali, di associazione e di predisposizione individuale, anzichè alle lesioni proprie alla loro virulenza, dan luogo a quel vasto ed imponentissimo sfacelo che si constata nel noma.

Alle medesime conclusioni su per giù è venuto il Durante (2) dalle sue ricerche eseguite su un caso di noma nella Clinica pediatrica di Napoli.

Non starò a dire nulla degli studi antecedenti alle mie ricerche giacchè credo di averli succintamente sì, ma in modo abbastanza completo esposti nel mio lavoro già citato.

L'anno scorso per una epidemia abbastanza vasta e grave di morbillo che infierì in Roma ci fu dato osservare un discreto numero di casi di noma, di cui quattro formarono oggetto di mie ulteriori ricerche batteriologiche intese da una parte a stabilire la frequenza del reperto del germe da me precedentemente isolato, e dall'altra a stabilire di quali

(1) Policlinico, sez. medica, 1902.
(2) La Pediatria, maggio 1902.

altri fattori bisogna tener conto nella genesi di questa grave forma morbosa.

Nei vari casi i metodi ed i siti di presa del materiale per le ricerche batteriologiche furono molteplici, ed a scanso d'inutili ripetizioni nel corso del lavoro, preferisco riferirli adesso.

I. Dall'ulcera gangrenosa:

lavaggio abbondante della cavità orale per mezzo di un comune enteroclisma con acqua bollita, e rimozione meccanica dei cenci facilmente asportabili dalla superficie dell'ulcera su cui veniva poi strofinato in modo piuttosto rude un tampone sterilizzato. Il materiale che se ne ricavava veniva immediatamente emulsionato in una provetta contenente del brodo da coltura: i cenci che venivano asportati trituravo il più finamente possibile, strofinandoli con la medesima bacchetta contro le pareti della provetta. Compita questa diluizione del materiale venivano con la emulsione suddetta fatte delle colture a piatto in agar con i soliti metodi nelle comuni scatole di Petri.

II. Dal liquido delle flitteni che sormontavano la guancia necrosata:

previo delicato lavaggio con etere veniva punta con un'ago sterilizzato la epidermide per una estensione tale da potervi agevolmente passare una sottile ansa di platino, con cui veniva praticata la presa del materiale, strofinandola anche sul fondo del flittene. Si passava quindi l'ansa in una provetta di brodo dal quale venivano praticate le culture isolanti in piastre di agar glicerinato.

III. Dal confine della gangrena:

possibilmente subito dopo la morte del bambino, veniva asportato un pezzettino di sostanza della guancia in guisa che comprendesse parte del tessuto sano e parte del tessuto ammalato. Del pezzo asportato quasi sempre discretamente voluminoso, con una spatola di platino arroventata veniva carbonizzata la superficie e poscia con bisturi sterilizzati venivano asportati dal centro del blocco sulla linea che demarcava la necrosi (riconoscibile per la differenza di colorito tra la parte sana e quella ammalata) dei brandelli di sostanza piccolissimi che venivano deposti sulla superficie dell'agar solidificato in capsule di Petri, su cui talora venivano anche semplicemente strisciati. Altri pezzettini di sostanza venivano invece messi in provette di brodo e tenute in termostato, da queste dopo 3-4 giorni venivano con i soliti metodi eseguite colture isolanti. Questo secondo sistema di cultura veniva eseguito nella speranza che i germi possibilmente contenuti nel centro del blocchetto potessero

essere messi in libertà per la disgregazione del blocchetto istesso per opera dei non pochi batteri (specialmente protei) ad enzima attivamente peptonizzante che abbondano nei tessuti affetti da noma.

IV. Dall'essudato pleurico (caso I), nulla di speciale nel metodo eseguito:

qualche goccia del liquido estratto durante la vita con una siringa di Tursini veniva diluita in brodo, e con questo venivano praticate colture isolanti.

V. Dal sangue del cuore.

VI. Dal fegato e dalla milza. Il metodo era identico a quello seguito nelle colture del confine della gangrena.

Inoltre colture anaerobiche venivano in genere praticate secondo il metodo Liborius dall'emulsione in brodo del materiale ricavato dai focolai necrotici (1).

Premessi questi brevi cenni dei metodi eseguiti esporrò in breve i casi clinici ed i germi in essi isolati. Credo utile dare un ragguaglio piuttosto esteso solo del primo dei casi da me studiati, il quale credo che costituisca il tipo di una setticemia, dirò così necrotica, senza che i germi isolati dal focolaio d'origine dell'invasione micotica possedesse in sè alcuna azione necrotizzante sperimentale.

CASO I. — M... C.., di anni uno e mesi 6 viene ricoverato in istato gravissimo nella nostra Clinica il 20 marzo del 1901.

Il padre pare sia stato affetto da lues.

La madre ha avuto 6 gravidanze, delle quali la prima è finita con un aborto a 3 mesi senza cause apprezzabili. Un fratello di 11 anni è di costituzione debolissima, scrofoloso con manifestazioni cutanee (eczema) e ghiandolari (adenite suppurata e micropoliadenite). Una sorellina di 4 anni è affetta da rachitismo grave; un fratellino è morto in tenera età atrepsico, pare per enterite protratta, un altro soccombette anch'esso in tenera età per bronco-polmonite.

La gravidanza ed il parto si compierono regolarmente. Allattamento materno esclusivo fino all'8°-9° mese, misto sinò al 16° mese, epoca in cui fu svezzato ed inviato in una *crêche* privata di Roma.

La dentizione e la deambulazione si sono compiute regolarmente. Non aveva avuto malattie di sorta sino allo svezzamento, in cui cominciò

(1) Son dolente che per uno spiacevolissimo incidente di laboratorio mi sia stato impossibile nei miei casi studiare la disposizione e il genere dei germi (specialmente riguardo alle forme bacillari riscontrate dal Guizzetti, Comba, Simonini, ecc.) che si riscontrano nei tessuti ammalati mediante l'esame istologico.

a soffrire a varie riprese di disturbi gastro-intestinali. Pare che verso la stessa epoca si sia iniziato uno scolo purulento dall'orecchio destro. Portato alla *crêche* vi contrasse una congiuntivite da cui pare guarisse in breve tempo.

Verso il 5 marzo contrasse il morbillo accompagnato da abbondante eruzione, durata circa 9 giorni, durante i quali non pare che soffrisse notevoli disturbi nella deglutizione.

Al terzo giorno dell'eruzione, sul padiglione dell'orecchio sinistro comparve una papula della forma e dimensione di una lenticchia, di colorito nerastro, che, ulceratasi dopo due giorni, non fece venir fuori altro che sangue. Nei giorni successivi l'ulcera si estese sempre più, senza che alcuna reazione flogistica circostante si manifestasse. Trattata con i soliti antisettici (sublimato, jodoformio), si deterse. Col declinare dell'infezione morbillosa, una simile ulcerazione si manifestò nella regione del mento. Il 17 marzo la madre si accorse che la bocca del bambino emanava un alito fetidissimo, su cui richiamò l'attenzione del medico curante, che si accorse di una vasta ulcerazione necrotica, esistente nella parete sinistra del faringe, per cui prescrisse l'applicazione locale di antisettici. Aggravandosi sempre più lo stato generale del bambino, la madre lo portò da noi perchè fosse ricoverato in clinica.

E. O. 20 marzo l'aspetto del bambino è profondamente abbattuto, lo stato della nutrizione alquanto scaduta, pelle arida e secca, colorito della medesima e delle mucose visibili, roseo.

Colpisce a prima vista una notevole perdita di sostanza a carico del padiglione dell'orecchio sinistro, che interessa non solo la cute ma eziandio la cartilagine dello stesso; l'elice, all'altezza del trago, è andato perduto per più di un centimetro, ed in tal sito si nota una vasta e profonda ulcerazione che arriva sino all'antelice, a bordi irregolari, non infiltrati, ricoperta di una crosta nera, in qualche punto giallastra (jodoformio).

Un'altra perdita di sostanza si nota al limite sinistro della regione mentoniera, di forma ovalare, con un diametro massimo di cm. 1 ed uno minimo di cm. 0. 6, la quale interessa la pelle e parte del sottocutaneo, con bordi tagliati a picco e nel fondo granulazioni torpide e senza alcuna reazione flogistica circostante.

Le labbra sono aride e screpolate, e sull'angolo labiale sinistro notasi una lieve ulcerazione.

Sull'articolazione metacarpo-falangea del mignolo di sinistra notasi un'altra ulcerazione non molto profonda e con bordi arrossati; un'altra simile se ne riscontra in corrispondenza dell'articolazione metatarso-falangea dell'alluce di sinistra.

Sulla cute dell'addome, presso l'arco costale destro, notasi una efflorescenza cutanea rotonda, del diametro di un soldo, fatta a bersaglio, con un centro nerastro, circondato da un alone pallido, ed infine un alone rilevato, rosso-vinoso.

La lingua è fortemente patinosa e tutta la mucosa orale in preda ad una flogosi catarrale.

All'esame del faringe, colpisce una vasta perdita di sostanza, per cui non vi è più quasi traccia della tonsilla di sinistra e dei pilastri palatini corrispondenti, al cui posto notasi un'escavazione grande come una grossa noce, a fondo necrotico, da cui fluisce un liquido sanioso, di colore feccia di vino e di odore nauseante.

All'esame dell'*apparato respiratorio* si rileva l'esistenza di abbondante versamento a sinistra ed i segni di una broncopolmonite diffusa.

I toni cardiaci sono alquanto parafonici. L'aja cardiaca non sembra spostata.

Il *polso* è frequentissimo (non si riesce a contarlo), piccolo, disuguale ed irregolare.

Il *fegato* è alquanto ingrandito: deborda col suo margine inferiore due dita dall'arco costale sulla linea mammillare, e sulla linea mediana raggiunge la metà della linea xifo-ombelicale.

La *milza* deborda di un dito dall'arco costale e la sua consistenza è alquanto aumentata.

Si prescrivono degli eccitanti, anche per via ipodermica, e lavaggi abbondanti del faringe. Si pratica una puntura esplorativa con una siringa di Tursini nel torace sinistro e se ne estrae un liquido denso, purulento, che si adopera per esami microscopici e per ricerche culturali.

21 marzo. Alquanto migliorato lo stato generale e le condizioni del polso. Con il Potain si aspira il pus dal cavo pleurico; ma estrattine appena 200 cmc. si deve sospendere l'operazione in vista delle condizioni allarmanti del polso che ci costringono di ricorrere alle iniezioni di cardiocinetici energici (etere, canfora). Medicatura alla formalina dei focolai necrotici. Il bambino durante la serata muore in collasso.

Reperto necroscopico. Iperemia della pia meninge e della sostanza bianca del cervello.

Dilatazione acuta del cuore a carico specialmente del ventricolo destro, ed aumento del liquido pericardico.

Vasto empiema a sinistra posteriormente che si estendeva in alto sino alla 4ª vertebra dorsale e lateralmente fino all'ascellare posteriore. Un'altra piccola raccolta purulenta incistata come la precedente e della grossezza di un uovo di pollo si trovava un po' più all'esterno della lingula del Luskha.

Atelettasia del lobo inferiore del polmone sinistro. Broncopolmonite diffusa nel restante parenchima polmonare.

Rigonfiamento torbido dei reni.

Leggero tumore di milza.

Nulla di più notevole di quanto si era notato all' esame obbiettivo si potè notare relativamente alle lesioni cutanee, della mucosa orale e dei

tessuti del faringe, in cui la necrosi si presentava ben circoscritta da tessuti circostanti fortemente arrossati.

L'*esame batterioscopico* dei preparati eseguiti per strisciamento del materiale prelevato dal focolaio necrotico e colorati con le soluzioni di Ziehl e di Löffler dimostrò la presenza di:

1. Grosse forme coccacee talora accoppiate a chicchi di caffè.
2. Cocchi piccoli accoppiati a due, od a catena, od in modo irregolare sparsi per il campo.
3. Bacilli grossi e tozzi a protoplasma omogeneo.
4. Forme bacillari sottili, con vari addensamenti protoplasmatici, talora corti, tal'altra disposti in lunghi filamenti, qualche volta a divisione dicotomica, con rigonfiamento terminale (a clava).

Con la colorazione, secondo il metodo di Gram, resistevano alcune forme coccacee e le forme bacillari accennate al n. 4.

Nessun bacillo assumeva la colorazione specifica del Neisser caratteristica dei bacilli difterici.

Del pari negativa è riuscita la ricerca dei bacilli tubercolari con la colorazione Ziehl-Gabet.

Ricerche batteriologiche. — Dal focolaio necrotico del faringe furono isolati: il diplococco lanceolato, lo stafilococco aureo, un germe appartenente al gruppo degli streptotrix, la sarcina lutea e la rosea.

Dal liquido pleurico: lo stafilococco aureo, il diplococco lanceolato e la streptotrix snddetta.

Dal fegato e dalla milza i medesimi, meno il diplococco lanceolato. Identici germi furono eziandio isolati dalla lesione cutanea riscontrata nelle pareti addominali.

Non si credette utile fare colture dalle altre ulcerazioni cutanee, giacchè esse più che un processo ulcerativo in atto avevano tutto l'aspetto di focolai già spenti e che solo per lo stato generale deplorevolissimo in cui si trovava il bambino tardavano a cicatrizzare.

Esperienze sugli animali. — In queste ed in tutte le successive, furono adoperati in genere le cavie ed i conigli, animali che nelle antecedenti mie ricerche mi si erano dimostrati molto adatti alla produzione di necrosi cutanee.

Dei germi isolati ed iniettati nella cavità peritoneale delle cavie solo lo stafilococco aureo ed il diplococco mi si dimostrarono virulenti, producendo la morte tra le 24 e le 48 ore con le note lesioni, mentre le sarcine, come era da aspettarsi, non dimostrarono alcuna virulenza.

Il germe avente molti caratteri comuni con le streptotrix, inoculato vuoi nella cavità peritoneale che sotto cute non determinò mai la morte delle cavie e dei conigli, ma un lento e progressivo deperimento degli stessi sino quasi al marasma, cui però l'animale raramente soccombeva (2 su 12), mentre per lo più gradatamente dopo circa un mese si riaveva; però sia negli animali morti che in quelli sopravvissuti non ci fu dato

constatare speciali lesioni macrospicamente apprezzabili se se ne eccettui un forte induramento del sito di inoculazione (se sottocutanea) o delle deboli aderenze peritoneali se l'iniezione fu fatta nel peritoneo. Viceversa l'ingorgo dei gangli linfatici prossimiori si presentò costantemente. Detti gangli presentavansi congesti fortemente e di consistenza quasi normale se si trattava di un animale sacrificato poco tempo dopo l'inoculazione, mentre si presentavano molto induriti se l'animale veniva sacrificato tardi.

La presenza di germi nel sito di inoculazione fu osservata costantemente, le culture eseguite diedero però risultato positivo sino al 16° giorno dall'inoculazione. In modo quasi analogo, sebbene non con uguale costanza di risultati, si diportarono le ricerche eseguite sul sangue del cuore.

Riepilogando, dalle ricerche batterioscopiche due fatti emergevano specialmente:

1. La costanza della presenza dello stafilococco albo e della streptotrix (?) nei diversi punti dell'organismo e specialmente nei siti in cui i fatti necrotici erano al loro inizio, i tegumenti integri, e dove quindi non era dato pensare ad una infezione secondaria.

2. La assoluta mancanza negli animali da esperimento di alcuna riproduzione di fatti necrobiotici che potessero farci pensare ad un'azione specifica di qualcuno dei germi isolati.

Dati questi due fatti era ben naturale il tentare se quello che non si era potuto ottenere con nessuno dei germi inoculati isolatamente avrebbe potuto ottenersi mediante l'azione associata di entrambi, come del resto avevano fatto Guizzetti, Trambusti e varii altri che si erano occupati dell'argomento.

Partendo dal criterio suesposto, i germi da me adoperati in tali ricerche furono lo stafilococco aureo e la streptotrix.

A tal fine sotto la cute delle cavie furono inoculate:

a) culture di stafilococco in brodo in cui da tre giorni era già stato seminato la streptotrix;

b) culture di streptotrix in brodo in cui da tre giorni era stato seminato lo stafilococco aureo;

c) culture eseguite seminando contemporaneamente i due germi;

d) un miscuglio di due culture di 48 ore dei due germi coltivati isolatamente.

L'esito fu completamente negativo: i risultati furono identici a quelli ottenuti mediante la sola inoculazione dello stafilococco.

Finalmente avuto riguardo all'azione spiccatamente marantica dello

streptotrix, ho tentato di inoculare lo stafilococco in animali precedentemente preparati mediante inoculazione della streptotrix; e per l'inoculazione sceglievo il tempo in cui l'animale aveva perduto notevolmente di peso (verso il 10° giorno). Avevo così l'occasione di potermi avvicinare notevolmente a quanto si osserva clinicamente, in cui si vede talora il noma svilupparsi in individui profondamente deperiti. Anche di questa serie di ricerche l'esito fu negativo e l'inoculazione dello stafilococco fu seguita dalla solita formazione di ascesso.

Caso II. — G. . . V. . . di anni 3 e mesi 9 fu accolta in clinica il 17 dicembre 1901.

Nulla di notevole nel gentilizio. Nell'anamnesi remota degno di nota solo un ritardo nella dentizione (primo dente messo a 10 mesi) ed un ascesso della coscia destra sopravvenuto all'età di tre mesi. Del resto è stata sempre sanissima e di costituzione robusta.

Da circa cinque mesi è andata soggetta a rari accessi (4-5 in tutto) di *pavor nocturnus* con gravi allucinazioni visive ed uditive.

La bambina ammalossi circa 15 giorni fa con febbri intermittenti elevatissime precedute da brivido e seguite da abbondante sudore, che l'assalivano nelle ore di sera, rimettevano completamente (?) durante la notte, e si accompagnavano a grave assopimento alternato con periodi di intensa agitazione. Nessun sintoma degno di nota da parte dell'apparecchio respiratorio e delle funzioni intestinali. È stata purgata a varie riprese, le sono state somministrate varie dosi di chinina, ma sempre senza effetto.

Durante la malattia pare che la madre facesse una pulizia alquanto superficiale della bocca, e circa sei giorni fa essa si accorse che l' alito della bambina era puzzolentissimo, guardata la bocca si accorse della esistenza di gravi alterazioni delle gengive e della mucosa sottolinguale.

Vista la inutilità delle medicature prescrittele, si risolse a portarla in clinica, dove fu constatata una grave gengivite necrotica, con distruzione del colletto gengivale, denti mobilissimi ed una vasta ulcerazione necrotica del pavimento della bocca. Entrambe le guance erano fortemente edematose e dalla bocca veniva fuori un liquido grigio puzzolentissimo.

Non ostante l' energica cura adoperata (lavaggi al permanganato, toccamenti con formalina ed iniezioni circolari di acido fenico) la necrosi andò sempre più rapidamente estendendosi; dalle gengive passò alle guance e specialmente alla sinistra, di cui buona parte cadde in isfacelo.

Quanto a disturbi da parte degli altri apparecchi si notò solo una profusa diarrea che, sviluppatasi due giorni dopo l'ingresso della bambina in clinica, persistette sino alla morte.

Le urine furono sempre scarse e solo negli ultimi giorni presentarono i caratteri d'una nefrite acuta.

Nessun disturbo fu mai notato a carico dell'apparecchio respiratorio.

La febbre, che nei primi giorni presentava un carattere fortemente remittente (40°,2-38°,6), cessò del tutto tre giorni prima della morte in cui si ebbero marcate ipotermie. La morte avvenne in collasso.

All'autopsia, oltre le lesioni prodotte dal noma, fu trovata nefrite parenchimatosa acuta e profonda anemia di tutti gli organi.

Esame batterioscopico.

I. Dal fondo dell'ulcera (colorazioni Ziehl e Löffler): numerose e svariate forme coccacee, un bacillo piccolo e sottile ad estremi appuntiti e talora più intensamente colorati, qualche rara forma filamentosa anch'essa estremamente sottile non ramificata. Identici risultati dà la colorazione col metodo di Gram; la colorazione di Neisser non rivela presenza di bacilli difterici.

II. Nel liquido della vescicola che sormontava la guancia necrosata si rinvennero scarsissime forme coccacee.

III. Sul confine della gangrena in questo solo caso mi fu dato di rinvenire all'esame microscopico delle forme spirillari che però non si svilupparono in nessuna delle numerose capsule eseguite, in cui mi si sviluppò solo lo stafilococco aureo.

Ricerche culturali. — Dal fondo dell'ulcera gangrenosa potei isolare:

1° uno streptococco (colonie scarse);
2° lo stafilococco aureo (colonie numerose);
3° un b. pseudodifterico (idem.);
4° sarcine (poche colonie);
5° una forma bacillare assolutamente innocua sia alle cavie che ai conigli.

Dal confine della gangrena e dal liquido della vescicola suddetta ottenni solo sviluppo di un discreto numero di colonie di stafilococco; restarono sterili le culture eseguite dal sangue del cuore.

Nessun risultato degno di nota potei ottenere dalle inoculazioni negli animali; i germi suddetti o si mostrarono del tutto innocui (3°, 4°, 5°), o diedero luogo a formazione di ascesso (2°) e uccisero l'animale per setticemia (1°).

Risultati anche negativi quanto a riproduzione di fatti necrotici ho avuto dall'associazione dello pseudodifterico con lo stafilococco e con lo streptococco.

Caso III. — G... G..., di anni 4, fu accolta in clinica il 31 dicembre 1901, per grave nefrite consecutiva ad impetigine del cuoio capelluto.

Nel gentilizio di notevole solo il sospetto molto fondato di tubercolosi pleurica e genitale nel padre e la probabile tubercolosi polmonare della madre, questa però molto dubbia.

Un fratellino è morto di meningite di cui non si riesce a precisare la natura.

Nell'anamnesi remota della piccola inferma notiamo solo un lieve rachitismo (dentizione e deambulazione ritardata), di cui del resto non permane traccia. A due anni e mezzo sofferse di nefrite acuta da cui pare sia guarita, ma ne è rimasta molto cagionevole in salute ed a varie riprese si è lagnata di dolori agli arti inferiori e di cefalea.

Circa 11 giorni fa si manifestò nella bambina un eczema del cuoio capelluto che ancora persiste, e pochi giorni dopo (28 dicembre) si presentarono gli edemi alle mani ed alla faccia, nello stesso tempo che le urine si facevano scarse, torbide, e scure.

In tali condizioni fu accolta in clinica. All'esame obbiettivo null'altro si riscontrò oltre ai disturbi suddetti ed alle alterazioni dell'urina che presentava i caratteri di una nefrite acuta.

Sottoposta a cura conveniente, la bambina veniva riportata a casa dalla madre il 26 gennaio: gli edemi erano scomparsi e le urine dal giorno 20 non avevano presentato più traccia di albumina e di elementi patologici nel sedimento.

Ci viene riportata il 4 febbraio molto abbattuta e con albumina nelle urine (5 per mille) nel cui sedimento si riscontravano numerose emazie, cilindri ematici e leucociti; edemi assenti, assente pure qualsiasi disturbo da parte degli organi toracici ed addominali. Solo la milza presentavasi lievemente ingrandita.

In tale stato persistette sino al 18 febbraio, ed in questo lasso di tempo la bambina fu tormentata da intensi e frequenti accessi di vomito.

Il 18 febbraio sùlla faccia interna della guancia sinistra notossi una ulcerazione superficialissima e piccola tanto che raggiungeva appena la grandezza di un pisello, di forma rotondeggiante, di colorito grigio sporco con margini netti. La guancia si presentava leggermente edematosa, lo stato generale della bambina niente di notevole presentava in confronto dei giorni scorsi.

Furono praticate energiche cauterizzazioni col galvano-cauterio e curammo la più scrupolosa asepsi della bocca (abbondanti lavaggi con acqua sterilizzata e boricata). Malgrado ciò la necrosi gradatamente nei primi giorni, tumultuariamente nei successivi, crebbe in estensione sicchè 13 giorni più tardi la guancia sinistra e le labbra erano necrosate a tutto spessore, mentre della guancia destra solo la superficie interna era vàstamente necrosata, così pure tutta la mucosa che rivestiva il mascellare inferiore, sicchè la superficie ossea era in parecchi punti scoperta, le gengive distrutte ed i denti caduti. Il giorno 20 l'esame del torace presentava i segni di una broncopolmonite bilaterale e la bambina soccombeva il 28 febbraio. I caratteri dell'urina nell'ultimo periodo della malattia non presentarono alterazioni degne di nota.

All'esame necroscopico oltre le lesioni del noma si riscontrò:

Broncopolmonite confluente ed enfisema pulmonare interstiziale; tubercolosi delle glandole linfatiche peribronchiali.

Tubercolosi cronica delle glandole linfatiche del mesenterio; tubercolosi dello intestino limitata al colon ascendente.

Nefrite parenchimatosa acuta.

Esame batterioscopico. — Numerosi cocchi, bacilli aggruppati in modi svariati, spesso formanti filamenti lunghi ed ondulati resistenti al Gram. Assenza di bacilli difterici.

Ricerche batteriologiche. — Fu fatta due volte la presa del materiale dall'ulcera necrotica, una prima volta all'inizio, quando la medesima non aveva che la dimensione di un pisello e ne furono isolati:

a) lo stafilococco aureo (colonie numerose).

b) lo stafilococco albo (colonie numerose).

c) il bacterium Zopfii (colonie scarse);

ed una seconda volta, a processo distruttivo molto avanzato, in cui oltre ai precedenti si riscontrarono numerose colonie di *proteus vulgaris.*

Dal fegato e dalla milza furono isolati il proteo e lo stafilococco aureo.

Le inoculazioni negli animali mi diedero risultati uguali a quelli ottenuti nei casi antecedenti.

Caso IV. — R... P... d'anni 3, fu accolto in clinica (reparto morbillosi) l'8 marzo 1902.

15 giorni prima si era ammalato di morbillo che decorse regolarmente. Il padre aggiunge che da 4 giorni il bambino si è lagnato di dolore alla bocca che presentava delle ulcerazioni specialmente nella mucosa che ricopriva la guancia sinistra, le quali non ostante le cure adoperate, lungi dal migliorare si sono sempre più estese.

Quando il bambino fu portato alla nostra osservazione presentava forte edema della guancia sinistra e delle labbra, la cui pelle era tesa e lucente; l'alito era fetido e sulla mucosa della guancia sinistra notavasi un'ulcerazione il cui fondo era ricoperto da cenci necrotici che difficilmente si distaccavano; dalla bocca fluiva un liquido sanioso puzzolentissimo.

All'esame del torace si riscontrarono segni di bronchite diffusa. Lo stato generale era piuttosto grave. Furono prescritti eccitanti, espettoranti e localmente lavaggi al permanganato di potassio.

Nei giorni successivi, la necrosi guadagna sempre più in estensione e profondità sino a raggiungere la cute. Oltre i segni della bronchite diffusa, il giorno 12 si percepiscono evidenti quelli della bronco-polmonite ed il 16 marzo il bambino muore con i sintomi d'insufficienza cardiopolmonare.

Diagnosi anatomo-patologica: gangrena diffusa della guancia sinistra.

Bronchite purulenta e bronco-polmonite bilaterale inferiore.

Leggero tumore di milza; parenchimatosi renale.

Esame batterioscopico. — (Colorazioni Ziehl e Löffler). Cocchi nunumerosissimi, numerosissime pure le forme bacillari per lo più corte, talora però lunghe fino alla formazione di filamenti, altri bacilli più sottili ed a protoplasma non omogeneo; assenza di bacilli difterici (metodo Neisser).

Le ricerche culturali diedero i seguenti risultati:

I. Dal fondo dell'ulcera necrotica:

a) stafilococco albo (numerose colonie);
b) *proteus vulgaris* (numerose colonie);
c) *pseudo difterico* (poche colonie);
d) *sarcina lutea* (poche colonie).

II. Dal confine della gangrena: numerose colonie dell'*a* e *c*, qualcuna del *b*.

III. Dal fegato e dalla milza: un discreto numero di colonie di stafilococco aureo e di *proteus vulgaris*.

Nessun risultato degno di nota dalle inoculazioni negli animali.

CASO V. — S... S... di anni 6.

Nulla posso dire quanto all'anamnesi remota e prossima di questa bambina perchè, proveniente dalla campagna, fu accolta d'urgenza la sera del 7 agosto 1892 nell'ospedale di S. Spirito nè mi fu mai dato nei pochi giorni di sua degenza all' ospedale di rivedere i parenti che più non si presentarono.

Lo stato generale della piccola inferma era discreto, il sensorio abbastanza sveglio, ottimo lo stato della nutrizione, soddisfacenti le condizioni del polso, la temperatura oscillava tra i 38° e i 38° 5.

Colpisce a prima giunta una placca necrotica nerastra in corrispondenza del labbro inferiore delle dimensioni di una moneta da 5 centesimi distante appena un centimetro dalla rima orale; un'altra simile ma di dimensioni doppie se ne nota sulla guancia sinistra. I tessuti circostanti si presentano edematosi, pallidi e di una temperatura più bassa di quella che si constata sulla guancia di destra.

Internamente tutta la mucosa del labbro inferiore e della guancia sinistra nonchè quella che riveste la superficie esterna della metà sinistra del mascellare inferiore si presenta necrosata, viene giù a cenci, i colletti gengivali in vari punti son distrutti, i denti traballano e lo specillo sente netta la superficie ossea. Tutta la restante mucosa del cavo orale è in preda ad una intensa flogosi catarrale; l'alito è fetidissimo.

Degni di nota sono i margini delle placche necrotiche cutanee dei quali quello della metà destra della placca del labbro inferiore è nettissimo e la pelle circostante è alquanto arrossata, mentre gli altri sono tutti sfumati e quasi insensibilmente si continuano nella pelle circostante. Evidentemente esiste una tendenza di demarcazione della necrosi a destra.

All'esame del torace si rivelano i segni di una bronchite diffusa; le urine non contengono albumina.

10 agosto. Le placche cutanee tendono a confluire. Lo stato generale si mantiene discreto: qualche accenno di soffio bronchiale nella parte inferiore del polmone destro.

11 agosto. Le due chiazze si son fuse in una sola: alone infiammatorio intenso limitante il margine destro più pallido attorno al margine sinistro.

Segni evidenti di bronco-polmonite bilaterale.

Edema delle palpebre, presenza di albumina e di qualche cilindro jalino nell'urina. Diarrea profusa.

12 agosto. Iniziasi il distacco a destra, a sinistra la necrosi è proceduta tumultuariamente: tutta la guancia e la palpebra inferiore sinistra son trasformate in una massa informe nerastra.

13 agosto. Progredisce la necrosi; profondamente depresso lo stato generale. La bambina muore in nottata.

All'autopsia oltre le lesioni del noma furono riscontrate: bronco-polmonite bilaterale, dilatazione acuta del cuore destro, parenchimatosi renale.

All'esame microscopico del materiale preso dal fondo dell'ulcera necrotica si riscontrarono quasi assolutamente dei cocchi e rare forme bacillari che non resistettero alla colorazione con il metodo di Gram. Anche in questo ultimo caso riuscì negativa la ricerca dei bacilli difterici fatta mediante la colorazione specifica del Neisser.

Nei preparati eseguiti dal margine della gangrena si presentavano molto più numerose le forme bacillari. Anche qui facevano difetto i bacilli di Löffler.

Mediante le culture a piastre si poterono isolare:

I. Dall'ulcera necrotica:

a) lo stafilococco piogene aureo (colonie numerosissime);

b) lo stafilococco piogene albo (colonie numerosissime);

c) qualche rara colonia di un bacillo appartenente al gruppo del carbonchio, probabilmente il sottile;

d) sarcine piuttosto numerose;

e) un batterio del gruppo del coli.

II. Dal confine della gangrena furono isolati i due piogeni e il sottile (?).

III. Questi stessi germi con la sostituzione del diplococco lanceolato al sottile furono trovati nel succo polmonare.

IV. Assolutamente negativa riuscì la ricerca di germi nel sangue del cuore, nel fegato e nella milza.

Con le inoculazioni negli animali dei germi isolati dall'ulcera necrotica si dimostrarono patogeni (con la loro azione classica) i primi due:

gli altri anche in forti dosi non determinarono nè la morte nè disturbi anche passeggieri nelle cavie e nei conigli.

L'inoculazione di pezzi del tessuto del confine della necrosi diede luogo anch'essa a formazione di ascesso, solo in una cavia questo tardò notevolmente a cicatrizzare, e dopo l'apertura il pus si fece puzzolente e spiccatamente verdastro, fatti cui si può attribuire ben poca importanza, essendo avvenuti in tempo in cui potevano essere avvenute infezioni secondarie dall'ambiente.

Riepilogando è facile vedere come la flora isolata vuoi dal fondo dell'ulcera necrotica, vuoi dal confine del focolaio necrotico, fu la più varia.

Ecco in breve per ordine di frequenza i germi isolati:

Stafilococco aureo, caso I, II, III, IV, V.
Sarcine, caso I, II, IV, V.
Stafilococo albo, caso III, V.
Pseudodifterico, caso II, IV.
Proteus vulgaris, caso III, IV.
Streptococco, caso II.
Streptotrix (?), caso I.
Bacterium Zopfii, caso III.
Bacillo sottile (?), caso V.
Bacillo del gruppo del coli, caso V.
Bacillo non patogeno, caso II.

Come si vede la collezione non avrebbe potuto essere più numerosa nè più varia; se se ne eccettui lo stafilococco aureo (giacchè nessuna importanza si può attribuire al costante reperto delle sarcine) degli altri germi quasi nessuno dimostrò una costanza tale da poterglisi attribuire alcun valore nella genesi del noma. Dopo lo stafilococco aureo ritrovato in tutti i casi, solo lo stafilococco albo, il bacillo pseudodifterico ed il proteus vulgaris furono ritrovati in più di un caso. Confrontando tali reperti con quelli ottenuti da osservatori antecedenti si vede come il divario non è molto, se pure non vi è identità assoluta; e così il Guizzetti, il Comba, il Trambusti, ecc., hanno anch'essi nei loro casi riscontrato la presenza dei comuni piogeni associati ad una flora fluttuante, tra cui primeggiavano il bacillo pseudodifterico ed il proteus vulgaris. Solo che nei miei casi non potei osservare quella frequenza, direi quasi quella costanza, con cui da qualcuno di loro, dal Trambusti per es., fu riscontrato lo

stafilococco aureo e lo streptococco piogene. Per quanto vi abbia posto la massima cura nella ricerca, mai mi è stato dato di riscontrare il bacillo di Babes e di Zampilovici, nè quello trovato e descritto dal Trambusti in 4 dei casi da lui studiati, nè quello isolato e descritto da me nel primo caso di noma. Quanto alle esperienze sugli animali esse riuscirono del tutto negative. Nessuno dei germi da me isolati (non escluso il germe isolato nel caso I ed appartenente al gruppo delle streptotrix, a cui il Perthes attribuisce non poca importanza nella etiologia del noma) ha riprodotto negli animali da esperimento fatti necrotici, nè inoculato isolatamente, nè in associazione con altri germi, non solo ma perfino con l'inoculazione di tessuti del focolaio necrotico non mi riuscì di provocare la formazione di escare.

Le ricerche eseguite con le colture anaerobiotiche anch'esse non approdarono ad alcunchè d'interessante. Lungo il tramite d'infissione o nelle varie coloniette sviluppatesi nello spessore dell'agar non furono mai riscontrati altri germi oltre quelli isolati dalle colture eseguite nelle comuni scatole di Petri.

Dopo ciò, se noi diamo uno sguardo alla flora suddescritta e la paragoniamo a quella isolata da chi si è occupato dello studio della flora batterica nelle stomatiti ulcerose od ulcero-necrotiche comuni, si vedrà come il divario non sia molto notevole; anche qui infatti riscontriamo la presenza dei comuni piogeni associati a germi banali innocui ed ai batteri della putrefazione, germi i quali sebbene in minore quantità sono stati riscontrati eziandio nella cavità orale di bambini affatto sani. Anche nei casi da me studiati si scorge che su per giù la flora isolata nel primo caso (gangrena circoscritta del faringe), in cui la necrosi era ben delimitata e non dimostrava nessuna tendenza ad assumere quelle spaventevoli proporzioni che assume nel noma, in quel caso dico la flora batterica era analoga a quella isolata negli altri, in cui si aveva da fare con dei casi di vero noma classico per la sua localizzazione e per l'estensione. Dall'insieme di queste osservazioni apparirebbe giustificata la conclusione su cui convengono la più parte dei ricercatori, essere cioè il noma prodotto dai comuni agenti patogeni che anche normalmente si trovano nella cavità orale e specialmente dei piogeni, la cui virulenza sarebbe notevolmente esaltata, vuoi dalla loro azione reciproca (associazione), vuoi dalle condizioni deplorevoli dell'organismo che li alberga.

Questa, replico, è la conclusione che prima si affaccia alla mente dall'esame dei risultati delle ricerche batteriologiche fino al giorno d'oggi

eseguite, in base alle quali si dovrebbe pensare che tra stomatite ulcero-necrotica comune e noma non esistesse che differenza di grado determinata dalle condizioni più o meno deperite dell'organismo in cui il processo si inizia.

Confesso che tale conclusione mi soddisfa solo sino ad un certo punto e non si può interamente sostenere quando si ponga mente ad alcuni fatti clinici. Chiunque abbia avuto un po' di pratica con bambini ammalati avrà sicuramente notato come talvolta si presentano alla nostra osservazione bambini in condizioni generali deplorevolissime che per parecchie settimane sono stati confinati a letto o per una grave infezione morbillosa e successive possibili complicazioni, o per una febbre tifoide, o per affezioni tubercolari, ecc., questi bambini possono anche presentare delle forme di grave stomatite ulcero necrotica, con ulcerazioni sui margini linguali, sulla mucosa delle guance, delle labbra: i colletti gengivali sono ulcerati e necrosati, i denti ballano, alcuni sono anzi caduti. Le condizioni generali non potrebbero essere peggiori, con nutrizione profondamente scaduta, pannicolo adiposo scomparso, masse muscolari notevolmente assottigliate, facies senilis, pelle arida secca, mucose pallide, tutto un insieme di cui difficilmente si riuscirebbe ad immaginare il peggiore. Ebbene, spesso se non sempre, se qualche complicazione non interviene, noi vediamo che con cure adatte lo stato generale migliora, le ulcerazioni boccali si detergono, cominciano i processi di riparazione e più o meno lentamente la bocca ritorna allo stato normale. Viceversa noi abbiamo visto nel caso quarto da me riferito una bambina le cui condizioni generali se non erano buone non erano certo le peggiori, in cui, senza causa apprezzabile, sulla mucosa della guancia si inizia una piccola ulceretta non più grande di un pisello, la cui formazione viene sorpresa sin dallo inizio, e sin dallo inizio curata energicamente con metodi razionalissimi che si proponevano sia il mantenimento del cavo orale nelle migliori condizioni di asepsi mediante sostanze che spiegassero la minima azione possibile contro la vitalità degli elementi cellulari degli epitelii boccali, sia la distruzione del focolaio necrotico e l'eccitamento del fondo dell'ulcera alla granulazione. Ebbene, non ostante queste cure, quella piccola ulcerazione si estese rapidamente portando in pochissimi giorni lo sfacelo di buona parte della faccia della povera bambina.

Nel primo caso da me studiato, non ostante le cattive condizioni generali, non ostante la grave tara ereditaria (lues e scrofolosi) non ostante

l'enterite, l'infezione morbillosa antecedente, e la pleurite purulenta in atto: affezioni tutte che dovevano in massimo grado diminuire la resistenza del piccolo organismo, come del resto ne facevano eziandio fede i molteplici focolai necrotici cutanei, in quel caso, dico, il focolaio necrotico del faringe restò circoscritto e non diede luogo alla formazione di quello enorme sfacelo che caratterizza il noma; e si noti che in quel caso nessuna cura fu fatta, nessuna igiene della bocca fu mantenuta durante il tempo che dovette essere abbastanza lungo in cui nè la madre nè il medico si accorsero deila lesione faringea, prima che fosse condotto in clinica.

Al contrario nel caso quinto il noma si sviluppava (non si sa se primitivamente) in una bambina in condizioni generali direi quasi floride ed in cui il reperto anatomo-patologico non rivelò l'esistenza di malattie croniche che abbiano potuto diminuire la resistenza della piccola inferma (malaria, tubercolosi, sifilide, ecc.).

Anche in uno dei casi riferiti dal Trambusti è notato che il bambino si presentava « di regolare costituzione scheletrica, e di aspetto robustissimo; il pannicolo adiposo era abbondante, bene sviluppate erano le masse muscolari; la cute rosea e l'espressione degli occhi vivace ».

Vero è bensì che in quel caso l'esame del sangue rivelò una notevole diminuzione delle emazie che erano ridotte a metà (2,500,000) ma questo fu eseguito a malattia molto inoltrata (per lo meno una diecina di giorni dopo l'inizio di essa) quando lo stesso processo morboso aveva potuto anemizzare profondamente la bambina.

Riepilogando, dall'insieme delle considerazioni che son venuto or ora esponendo, questi fatti risultano all'evidenza:

1° che stomatiti ulcerose od ulcero-necrotiche gravissime in bambini che si trovano in condizioni generali deplorevolissime possono abbastanza frequentemente sortire a guarigione;

2° viceversa la piccola ulcerazione (con la quale si inizia il noma) cui non si porrebbe mente se non ce ne avvertisse l'edema notevole che induce nei tessuti circostanti, anche quando si sviluppa in bambini in condizioni generali abbastanza floride, non ostante le più sollecite ed accurate cure che si adoperino per circoscriverla, cresce rapidamente sino a determinare un enorme sfacelo di tessuti e la morte del bambino per marasma o, come più spesso avviene, per broncopolmonite *ab ingestis*.

Or questi due fatti che ho cercato porre in evidenza credo siano sufficienti a farci scartare l'ipotesi che vorrebbe considerare il noma niente

altro che una volgare stomatite ulcero-necrotica in cui il processo morboso assume così vaste proporzioni solamente per le deplorevoli condizioni generali del bambino, come vorrebbe il Durante. Con ciò io non voglio negare il fatto acquisito dalla clinica, che cioè si diano talora delle stomatiti ulcerose che *secondariamente* degenerano in noma, ma ciò non toglie che spessissimo questo processo morboso sin dallo inizio porta in sè i caratteri della sua malignità specifica indipendentemente dalla estensione e gravezza della lesione iniziale e dalle condizioni generali del soggetto su cui si sviluppa.

Al giorno d'oggi adunque, dato che le ricerche batteriologiche non hanno finora rivelato alcun germe specifico, mentre dall'altro canto l'osservazione clinica deve constatare nel noma un complesso di fatti che portino a doverlo ritenere una vera e propria malattia specifica, bisogna o convenire con il Guizzetti che l'agente del noma non sia stato ancora isolato per insufficienza dei nostri mezzi d'indagine, come lo era stato precedentemente per molte altre malattie, oppure, come credo più probabile, devesi pensare che esista quasi una predisposizione specifica a contrarlo, consistente in una labilità cellulare, per la quale i germi che normalmente determinano solo un processo suppurativo (che implica in sè la lotta del tessuto contro il parassita), negli individui, dirò così *nomizzabili* determina invece addirittura la necrosi degli elementi cellulari in cui si annida.

In altri termini se non si vuole ammettere un germe specifico per il noma (su cui del resto non credo sia stata ancor detta l'ultima parola) bisogna ammettere una predisposizione specifica a contrarre il medesimo, predisposizione che non è affatto legata alle condizioni generali dell'individuo, nè allo stato della sua nutrizione, nè alle condizioni della sua massa sanguigna, ecc., ma che come giustamente faceva osservare il Mya nella ultima riunione regionale della Società di pediatria (sezione romana) potrebbe essere legata alla esistenza in circolo di *citolisine* la cui esistenza è stata constatata in molti processi morbosi e che più che altrove potrebbero avere un'importanza grandissima nella genesi del noma.

In questi ultimi tempi è stata descritta una speciale forma necrotica che interessa le fauci, sotto il nome di *angina cangrenosa primaria*, e di cui se ne vuole fare un'entità nosologica a parte. Per esempio, l' Oberwarth alla *Laryngologische Gesellschaft zu Berlin* nella seduta del 7 novembre 1902 ne descrive un caso in un fanciullo di 12 anni con necrosi di tutta la faringe, delle tonsille, del palato molle, della base della lingua e del lato sinistro dell'epiglottide, della laringe. Tale affezione ebbe un decorso

eccezionalmenle lungo, di circa quattro mesi, con periodi intermittenti di miglioria e di peggioramento. Poco prima della morte si ebbero metastasi cangrenose *simili al noma* (sic) interessanti il labbro inferiore e la mucosa della gota di destra. Le ricerche batteriologtche dettero in prevalenza degli streptococchi a 2 e 4 elementi in gran numero. Secondo l'Oberwarth si tratta di una malattia molto rara, non avendone raccolti nella letteratura che 24 casi.

Ora mi sembra che con ciò si vogliano creare tipi morbosi speciali, non solo non necessari, ma che servono ad ingenerare confusione in patologia. La così detta angina cangrenosa primaria, non è altro che una forma necrotica primitiva in tutto simile al *noma*. Ne sarà un po' diversa la sede, ma il processo è identico. Nel nostro 1° caso la localizzazione principale era precisamente alle fauci, ed avremmo anche noi dovuto registrare il 25° caso di angina cangrenosa primitiva. Nel nostro 2° caso il processo, iniziatosi nelle gengive, si localizzò con maggiore intensità nel pavimeuto della bocca; ma con ciò non ci credemmo autorizzati a creare un altro tipo morboso speciale. In molti casi la lesione necrotica, iniziatasi pure sulle gengive sotto forma di stomatite ulcerosa, riveste d'un tratto una gravezza estrema e necrosa profondamente l'osso, o di lì invade i tessuti molli e termina totalmente, o nel guarire lascia cicatrici deformanti. Dovrebbe formarsene un'altra entità morbosa distinta, solo perchè non iniziò invece nei tessuti molli della guancia o delle fauci?

Settembre 1903.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno XI. Roma, giugno 1904 Vol. XI-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Studi sulle leucemie e sulle pseudoleucemie

NOTA I.
Sui rapporti della linfocitemia colla mielocitemia e colla pseudoleucemia.

Ricerche del dott. prof. FERRUCCIO SCHUPFER
incaricato di dietetica e di terapia clinica, medico primario negli ospedali di Roma, aiuto nella clinica medica.

Nello studiare il nesso che passa fra la così detta leucemia mielogena o mielocitemia e quella linfatica o linfocitemia e fra queste due e la pseudoleucemia, giova ricordare come, mentre, per esempio, l'Ehrlich non ammetta alcun rapporto fra le due prime, e viceversa sostenga che esiste una forma di pseudoleucemia, la quale ha intimi nessi colla leucemia linfocitica, invece il Grawitz fonda in un solo capitolo le due specie di leucemie, e sostenga che la pseudoleucemia non ha alcun rapporto con esse.

Cominciamo dal discutere sui rapporti che passano fra la leucemia linfocitica e quella mielocitica.

Secondo l'Ehrlich ed il Lazarus la leucemia linfocitica è una malattia in cui il sintomo cardinale risiede nella alterazione del sangue, caratterizzata dall'aumento, specialmente percentuale, dei linfociti, e nell'ingrandimento a mo' di tumore del tessuto linfoadenoide dei varii organi e quindi *anche* di quello del midollo osseo. Nella mielocitemia si avrebbe invece un forte aumento dei mielociti, delle cellule eosinofile poli- e mononucleate, aumento assoluto delle Mastzellen e facile presenza di corpuscoli rossi nucleati, ossia di elementi di provenienza esclusivamente midollare.

Mentre nella prima si tratterebbe di inondazione passiva, nella seconda si tratterebbe di emigrazione attiva, ossia di una vera leucocitosi mista. Mentre nella prima si avrebbe una uniforme tendenza in tutto il corpo all'iperplasia del tessuto linfatico, nella seconda il punto di partenza sarebbe il midollo osseo, ed i tumori leucemici secondari negli altri organi sarebbero con probabilità determinati da metastasi del midollo osseo.

Si possono senz'altro accettare queste idee dell'Ehrlich, o non si devono piuttosto accogliere quelle del Neumann, del Walz, del Pappenheim e di altri, secondo cui tutte le leucemie sono di origine mieloide, e solo tra loro si distinguono a seconda che è preso più il componente mieloide o quello linfoide del midollo osseo?

Noi qui ricorderemo come già in altro lavoro avemmo occasione di discutere se ai linfociti spettino o no movimenti ameboidi, e non ripeteremo gli argomenti per i quali fummo indotti ad asserire che un certo grado di mobilità attiva, almeno per i grandi linfociti, si debba ammettere; faremo solo notare come tale fatto, contrario alle idee dell'Ehrlich, possa esser importante per la patogenesi della leucemia linfocitica acuta nella quale in generale i linfociti, aumentati di numero, appartengono alle forme grandi. Ma un fatto che, secondo noi, scuote la barriera che si è voluta elevare fra le due forme di leucemia, ed al quale ci pare che finora non si sia dato il giusto peso, è che anche nella mielocitemia si può avere una produzione eccessiva di linfociti grandi. Ecco, per esempio, alcune nostre osservazioni.

Osservazione I. — M. C. d'anni 23, da Roma, celibe, stagnaio, entra in clinica il 7 aprile 1902. Nulla di notevole dal lato ereditario. Da bambino ebbe l'eclampsia. Non ebbe malattie esantematiche. Non sofferse mai di febbri malariche, nè frequentò località malariche. Lavorò sempre molto, ma senza sentirsi eccessivamente affaticato. Qualche volta soffrì di catarro bronchiale acuto. Non è alcoolista, nè sifilitico. Nell'aprile 1901 fu preso da polmonite crupale destra, che durò 20 giorni e risolvette completamente: però il medico curante fece fin da quel momento diagnosi di

leucemia, sebbene il tumore splenico fosse, a quanto asserisce l'infermo, affatto trascurabile. Dopo un mese dalla sua uscita dall'ospedale cominciò ad accorgersi che il ventre si andava tumefacendo, e nell'agosto si avvide di un grosso tumore, che occupava buona parte dell'addome, e che andava lentamente, ma progressivamente, aumentando, e ben presto fu seguito da prostrazione generale di forze, dispnea durante il lavoro, ecc.

Ora l'individuo è pallido, emaciato, le glandule inguinali, epitrocleari, ascellari, laterali del collo e sottomascellari sono tutte palpabili e della grandezza di un cece o di un fagiuolo. Presenta i segni di una pleurite sinistra. La milza riempie gran parte dell' addome, giungendo a destra fino al prolungamento dell'emiclaveare, in basso fino a tre dita trasverse sotto l'ombelico. Il fegato è grande e duro.

L'esame del sangue ci diede il seguente reperto: Il 24 aprile il numero dei globuli rossi era 3,250,000, quello dei bianchi 108,000 (rapporto 1 : 30), l'emoglobina 45 per cento (valore globulare 0. 69), la densità del sangue 1046. Il 10 maggio il numero dei globuli rossi era 3,720,000, quello dei bianchi 122,000 (rapporto 1 : 30), l'emoglobina 50 per cento (valore globulare 0. 67). L'11 giugno (tre giorni prima della morte) si avevano globuli rossi 4,000,000, globuli bianchi 109,000 (rapporto 1 : 37), emoglobina 50 per cento (valore globulare 0. 62). In preparati colorati si notò un certo numero di megalociti, e di corpuscoli rossi nucleati, e qua e là qualche emazia policromatofila. I corpuscoli rossi nucleati in generale erano normoblasti, ma qualcuno aveva un diametro un po' superiore a quello normale.

Il numero delle emazie nucleate il 24 aprile era di 1 per 409 leucociti, l'11 giugno 1 per 128 leucociti.

Le varie specie di leucociti erano percentualmente così distribuite:

	24 aprile	10 maggio	11 giugno
Polinucleati neutrofili	51. 05	61. 52	54. 03
Leucociti neutrofili con nucleo unico ma un po' deformato	3. 82		4. 76
Mielociti neutrofili	23. 72	13. 36	28. 24
Polinucleati eosinofili	2. 27	2. 50	1. 82
Mielociti eosinofili	3. 25	0. 95	1. 12
Grandi cellule mononucleate	0. 16	0. 00	0. 13
Linfociti grandi	5. 29	5. 34	1. 05
Linfociti di media grandezza	2. 27		1. 47
Linfociti piccoli	0. 16	2. 42	1. 19
Mastzellen	7. 97	13. 91	6 16

OSSERVAZIONE II. — G. G., d'anni 50, da Monte Romano (Roma), domiciliato in Terni, coniugato, armaiuolo, discreto bevitore di vino, entra in clinica il 7 aprile 1902. Nulla di notevole dal lato ereditario. L'infermo nella prima infanzia soffrì il morbillo, a 10 anni il tifo, a 19 anni febbri malariche che durarono un mese. A 21 anni ebbe una blenorragia, e durante il decorso di questa ebbe una fortissima uretrorragia, che lo obbligò al letto per tre mesi in causa dell'anemia sopravvenuta. Stette bene fino al 1876 anno in cui contrasse di nuovo le febbri malariche che gli durarono due mesi. Poi fino al 1892 stette bene, se si eccettua ogni tanto qualche riacutizzazione della blenorragia. Nel 1892 cominciò a soffrire di catarro gastrico che gli durò circa un anno. Nel 1900 ebbe un forte patema d'animo, e subito dopo fu preso dall'influenza, che durò 20 giorni e gli lasciò una debolezza progressiva. Nel febbraio 1901 fu preso

improvvisamente da un forte dolore nella regione ipocondriaca sinistra con irradiazione alla spalla dello stesso lato, senza febbre, nè tosse, e che durò 15 giorni. Il medico che lo esaminò non riscontrò tumore splenico; ma dopo tre mesi riesaminatolo a causa della progressiva debolezza, notò che la milza sporgeva dall'arcata ipocondriaca. Da allora la milza andò continuamente aumentando di volume, accompagnata ogni tanto da dolori piuttosto forti. Nel gennaio 1902 ebbe perdite emorroidarie. L'appetito si conservò sempre ottimo; ma dopo i pasti ha talora un po' d'affanno. Dal principio della malattia fino ad ora è diminuito 29 chilogrammi di peso. Presentemente si nota colorito terreo pallido; nelle regioni inguinali, sottomascellari, laterali del collo, ascellari ed epitrocleari si notano gangli della grandezza variabile da una testa di spillo ad un grosso fagiuolo. La milza occupa gran parte dell'addome; verso destra oltrepassa di tre dita la linea mediana, in basso raggiunge la spina iliaca anteriore-superiore, ed è dolente alla palpazione. Il fegato non è ingrandito.

All'esame del sangue si nota: globuli rossi 2,362,000; globuli bianchi 96,000, rapporto fra bianchi e rossi 1: 24, emoglobina (Fleischl) 47 per cento, valore globulare 1. Peso specifico del sangue 1047.

Scarsi i globuli rossi nucleati, non esistono megalociti nè megaloblasti.

L'8 giugno 1902 la proporzione delle varie specie di leucociti è la seguente:

	Per cento
Polinucleati neutrofili	42.14
Polinucleati eosinofili	2.43
Leucociti neutrofili con nucleo unico ma un po' deformato	13.00
Mielociti neutrofili con nucleo rotondo	28.28
Mielociti eosinofili	2.45
Grandi cellule mononucleate	0.71
Mastzellen	5.70
Linfociti grandi	2.43
Linfociti di media grandezza	2.14
Linfociti piccoli	0.71

OSSERVAZIONE III. — P. P. P. di anni 47 da Frosinone, maritata, entra all'ospedale il 15 ottobre 1903. Non ha eredità morbosa degna di nota. Non è sifilitica; ma abusa un po' di vino, non di liquori. A 17 anni prese marito ed ebbe un figlio sano e robusto ed un aborto. Abitò sempre in luoghi umidi. Circa 14 anni fa soffrì di ovarite, che poi la continuò a molestare fino a pochi anni fa. Due anni or sono ebbe una forte metrorragia, la quale si ripetè in seguito varie volte.

Nel novembre 1901 osservò che la milza andava aumentando di volume, e si faceva dolente. Nel settembre 1902, in seguito ad una cura arsenicale, migliorò alquanto. Ora si sente molto debole, ha poco appetito e talora diarrea. Presentemente è molto anemica, con leggeri edemi agli arti inferiori; milza enorme, che arriva a tre dita al di sopra dell'arcata ipocondriaca. Fegato nei confini normali. Piccole glandule dure e ingrossate all'inguine. All'esame del sangue fatto il 21 ottobre, si riscontrò: globuli rossi 2,832,000, globuli bianchi 130,000, rapporto fra bianchi e rossi 1 : 22, emoglobina (Fleischl) 45 per cento, valore globulare 0. 79. Il 12 novembre: globuli rossi 3,244,000, globuli bianchi 92,000, rapporto fra bianchi e rossi 1: 35, emoglobina 53, valore globulare 0. 81.

Il 4 dicembre globuli rossi 2,684,000, globuli bianchi 42,000, rapporto fra bianchi e rossi 1 : 64, emoglobina 65 per cento, valore globulare 1 : 1,21.

Il 19 dicembre il numero dei leucociti scese a 32,000.

Quanto ai globuli rossi si notò che il loro diametro era variabile per modo che esistevano anche dei microciti e dei macrociti. Molte emazie presentavano colorazione policromatica ed abbastanza numerose erano le emazie nucleate, le quali per lo più avevano diametro superiore a quello normale e talora erano veri megaloblasti. Vi era poi discreto numero di emazie punteggiate anche tra i globuli rossi nucleati.

Le varie specie di leucociti in questi vari periodi erano percentualmente così distribuite:

	24 ottobre	1 dicembre	19 dicembre
Polinucleati neutrofili	50.72	46.24	46.62
Polinucleati eosinofili	0.74	0.62	2.35
Mielociti neutrofili	22.95	19.45	9.41
Leucociti neutrofili a nucleo unico ma alquanto deformato	5 00	5.96	4 24
Mielociti eosinofili	1.30	0.90	0.94
Mastzellen	12.17	13 98	23.39
Grandi cellule mononucleate	1.86	2.70	4.08
Linfociti grandi	3.62	4.36	3.76
Linfociti medii	0.65	3.78	3.14
Linfociti piccoli	0.56	2.01	2.04

OSSERVAZIONE IV. — P. G., di anni 27, di Valle S. Sebastiano (Aquila), celibe, contadino, entra all'ospedale il 7 dicembre 1902, Non ha eredità morbosa, non è bevitore, nè sifilitico. Non ebbe malattie degne di nota. A 17 anni, facendo uno sforzo per sollevare una pietra, avvertì un forte dolore alla regione sternale, e per una quindicina di giorni si sentì debole e malaticcio, ma poi si rimise completamente. A 19 anni sofferse il vaiuolo; poi entrò nel corpo dei bersaglieri, dove fu affetto da ulceri molli al pene. Dopo due anni entrò nel corpo delle guardie municipali di Roma. Nel maggio 1902 tornò a casa, e fece il contadino senza però sottoporsi a gravi fatiche. Nel luglio avvertì malessere, debolezza generale e progressivo ingrossamento del ventre. Nel settembre si aggiunse tosse stizzosa, ed il 30 ottobre, dopo aver ecceduto nel mangiare e nel bere, fu preso da febbre intensa e dolori al torace sinistro e segni di pleurite essudativa sinistra. La febbre continua-remittente durò fino ai primi di dicembre; il liquido fu dovuto estrarre e si dimostrò emorragico. Ai primi di novembre i sanitari si accorsero di un discreto tumore di milza che andò mano mano aumentando.

Presentemente si nota un individuo emaciato con tinta terrea, con piccoli gangli al collo della grandezza di un fagiuolo, con milza che sporge quattro dita dall'arcata ipocondriaca, con segni di modico versamento liquido nel cavo pleurico sinistro. Fegato di grandezza normale. All'esame del sangue si riscontrano globuli rossi 2,800,000, globuli bianchi 1,600,000. Rapporto dei bianchi ai rossi 1 : 1,75. In preparati colorati si ha il solito reperto della leucemia mielogena a cellule miste.

La proporzione dei singoli leucociti è la seguente:

	Per cento
Polinucleati neutrofili	30.10
Polinucleati eosinofili	2.60
Mielociti neutrofili	50.30
Mielociti eosinofili	3.60
Grandi cellule mononucleate	4.40
Mastzellen	2.20
Linfociti grandi	3.80
Linfociti di media grandezza	2.95
Linfociti piccoli	0 05

Esistono poi alcune emazie nucleate e discreto numero di corpuscoli rossi policromatofili.

Se normalmente si ammette che esista il 25 per cento di linfotici piccoli e l'1-2 per cento di linfotici grandi, in un contenuto di 5000 - 10,000 leucociti, si avrà una cifra normale di 1250 - 2500 linfociti, piccoli e di 50 - 200 linfociti grandi in un mmc. di sangue. Invece nel nostro caso I, il 24 aprile esistevano 8337 linfociti di cui 5713 grandi, 2451 medii e 173 piccoli; il 10 maggio ne esistevano 9460, di cui 6510 grandi e 2950 medii e piccoli, l'11 giugno, poco prima della morte, se ne trovavano 4044, di cui 1144 grandi, 1602 medii e 1297 piccoli.

Anche nel caso II esistevano 5068 linfociti, dei quali 2333 grandi, 2055 medii e 682 piccoli.

Nel caso III, il 21 ottobre esistevano 6253 linfociti, dei quali 4680 grandi, 845 medii e 728 piccoli; il 4 dicembre vi erano 4263 linfociti, dei quali 1831 grandi, 1588 medii e 844 piccoli; il 19 dicembre trovammo 2860 linfociti, di cui 1203 grandi, 1004 medii e 653 piccoli.

Ma più istruttivo di tutti è il caso IV, in cui il rapporto fra globuli rossi e bianchi era di 1 : 1.75. Orbene, il 6.8 per cento dei leucociti era rappresentato da linfociti, dei quali il 3.8 per cento erano grandi, il 2.95 per cento medii ed il 0.05 per cento piccoli, il che costituisce un totale di 108,800 linfociti con 60,800 linfociti grandi, 47,200 linfociti medii e 800 linfociti piccoli. Se si calcola che il rapporto fra emazie e *linfociti* era in tal caso di circa 1 : 26, si vede come il solo aumento dei linfociti sarebbe stato tale da caratterizzare una forma di leucemia linfocitica. Eppure la loro percentuale non era certo alta! Notevole è anche il fatto che in questi casi noi riscontrammo che il forte aumento riguardava solamente i linfociti grandi e quelli medii, i quali pei loro caratteri strutturali si possono a quelli ravvicinare, mentre la cifra totale dei linfociti piccoli rimase in generale inferiore a quella fisiologica, anche nel caso in cui il numero totale di leucociti salì a 1,600,000. Si può quindi dire che all'aumento totale dei leucociti del sangue corrisponde nella leucemia a cellule miste per lo più una proporzionale diminuzione della percentuale dei linfociti piccoli. Parrebbe cioè che in tali casi aumentassero i linfociti grandi sull'origine dei quali ancora regna molta oscurità, mentre avrebbero tendenza a diminuire quelli che più probabilmente ripetono un'origine linfatica, e forse ciò troverebbe la sua spiegazione nel fatto che in questa forma di leucemia molte glandule linfatiche subiscono la trasformazione mieloide.

Siccome nessuno vorrà dubitare che nei casi sopra ricordati, si trattasse veramente di mielocitemia, chè il reperto ematologico aveva perfettamente tutti i caratteri che ne dà l'Ehrlich, così noi possiamo dire che

anche nella mielocitemia si può avere un aumento così forte del numero totale dei linfociti, quale da solo basterebbe a caratterizzare una leucemia linfocitica.

Per spiegare questo fatto a noi pare necessario ammettere o che i linfociti grandi in determinate condizioni siano anch' essi capaci di migrare, come noi supponevamo in altro lavoro, o che nella leucemia a cellule miste, oltre al momento che determina una leucocitosi attiva nel senso di Ehrlich, esistano anche le condizioni per cui si ha una leucocitosi passiva. Nel primo caso la grande distinzione propugnata dall'Ehrlich fra le varie specie di leucociti e fra le varie forme di leucemia verrebbe ad essere scossa nelle sue basi; mentre nel secondo verrebbe a cadere solo la netta separazione fra linfocitemia e mielocitemia.

Rispetto poi all'altro carattere differenziale istituito dall'Ehrlich fra la leucemia mielocitica e quella linfocitica, che cioè nella prima tutti gli elementi del sangue provengono dal midollo osseo, mentre nella seconda i linfociti proverrebbero da tutto il sistema linfatico ed in piccola parte anche dal midollo osseo, e solo quando questo subisce la trasformazione linfoide, noi facciamo osservare che nel nostro caso I, in cui il numero dei linfociti circolanti era grande, il reperto anatomo-patologico si concilia poco colle idee dell'Ehrlich. Ecco infatti il protocollo dell'autopsia e l'esame microscopico dei vari organi, che qui riferiamo, perchè finora da nessuno fu messo a raffronto il reperto anatomo-patologico della milza, del midollo osseo e delle glandule linfatiche con quello delle varie forme di leucociti circolanti.

Edemi degli arti inferiori, nulla a carico del cervello. Nel cavo pleurico sinistro discreta quantità di liquido sieroso emorragico: la pleura però non presenta aderenze, nè emorragie, nè coltroni fibrinosi; è però opacata e lascia scorgere distintamente il reticolo capillare. Nel polmone destro vi sono i segni di una bronchite catarrale, i quali si osservano pure nella parte superiore del polmone sinistro: invece la metà inferiore del lobo inferiore di questo lato è disseminata di focolari bianco-grigiastri dell'aspetto dei nodi della bronco-polmonite tubercolare, ed i fini ed i medii bronchi si trovano occlusi da un secreto fibrinoso denso tenace. Le glandule peri-bronchiali sono in massima parte caseificate; solo alcune sono tumide, molli, di colorito rosso-grigiastro. Nel pericardio è contenuta una certa quantità di liquido citrino, limpido; il cuore è flaccido, ma senza alterazioni anatomiche. Nel peritoneo, che è liscio, si trova una modica quantità di liquido citrino. Il fegato, del peso di gm. 3218, presenta il solito aspetto macroscopico del fegato leucemico, e così pure la milza, che pesa gm. 2270. Le glandule mesenteriche sono molto grosse, molli, rosso-grigiastre. Nell'intestino le placche del Payer non sono tumefatte; ma nella metà superiore del colon, e nell'ultimo tratto del tenue si nota una lieve enterocolite ulcerosa non tubercolare. Lo stomaco è di grandezza normale e senza alterazioni. Le glandule del collo, dell'inguine e dell'ascella sono piuttosto piccole, di consistenza duro-elastica. Il midollo delle costole ha un colorito rosso-cioccolatta pallido, e identico è

l'aspetto del midollo delle ossa lunghe, il quale ha una consistenza piuttosto notevole.

Pezzetti di polmone, milza, fegato, midollo osseo dell'omero e del femore, e glandule linfatiche bronchiali e mesenteriche si mettono in alcool assoluto, ed altri in liquido di Zenker. L'inclusione è fatta in paraffina, le sezioni vengono trattate con diversi mezzi di colorazione. All'esame microscopico del polmone nei punti che presentavano l'aspetto della bronco-polmonite tubercolare si nota invece una bronco-polmonite semplice, in cui il broncheolo, riempito di una massa compatta fibrinosa dava l'aspetto macroscopico di una tubercolosi.

Nel fegato si notano le trabecole alquanto dissociate, e nei capillari, dilatati vi sono accumuli di cellule mononucleate di diversa grandezza, emazie nucleate, ecc. In alcuni punti le dilatazioni capillari assumono l'aspetto di vere ectasie, riempite degli elementi suddetti.

Nel midollo osseo il reticolo è poco distinguibile ed i vacuoli sono scomparsi. Si ha un tessuto uniforme costituito da elementi cellulari molto stipati, in mezzo ai quali, quà e là, si scorge un discreto numero di cellule giganti a nucleo polimorfo, e talora con più nuclei. Gli elementi cellulari sono costituiti da emazie in gran parte non nucleate, in piccola parte con uno o più nuclei, talora in mitosi, e da un gran numero di leucociti mononucleati, di cui un certo numero eosinofili. Vi è poi una discreta quantità di cellule mononucleate piuttosto piccole, simili ai linfociti. Scarsi sono i leucociti polinucleari, in buon numero le forme di passaggio dai mielociti ai polinucleari.

La milza in alcuni punti presenta ben distinguibili i suoi glomeruli; in generale però essa ha un aspetto del tutto uguale a quello del midollo osseo presentando perfino numerose cellule giganti.

Nelle glandule linfatiche si ha una notevole ricchezza di vasi. Il tessuto linfatico è ridotto ad isole circondate da un tessuto mieloide del tùtto uguale a quello del midollo osseo, con cellule giganti, emazie nucleate, mielociti, ecc. Però anche nelle isole stesse di tessuto linfatico è dato di vedere qua e là qualche elemento mieloide.

In preparati per strisciamento fatti dagli organi ancora freschi, e colorati colla Universalfärbung di May-Grünwald la trasformazione mieloide della milza e delle glandule linfatiche appare più evidente.

In preparati per strisciamento ottenuti dal midollo del femore e da quello delle costole, esiste un enorme numero di mielociti neutrofili di varia grandezza, in alcuni dei quali le granulazioni sono così stipate da ricoprire in parte anche il nucleo, e da lasciare il dubbio se si tratta di mono o di polinucleari neutrofili. Vi sono dei leucociti mononucleari del volume doppio o triplo di quello di un comune polinucleare, con nucleo centrale rotondo di media grandezza, e protoplasma leggermente tinto in bleu e ricco di granulazioni non violacee, come quelle neutrofile; ma bluastre, come quelle delle Mastzellen, dalle quali però si distinguono per la loro estrema finezza. Altri mielociti presentano granulazioni tinte dall'eosina; ma che si distinguono da quelle eosinofile per la loro estrema piccolezza. Vi sono poi grandi cellule mononucleate a contorno un po' irregolare a protoplasma tinto o in bleu o in violaceo, alcune senza granuli; altre con granuli scarsi per lo più basofili; le quali sembrano far passaggio ai suddetti mielociti con granulazioni bluastre. Vi sono anche mielociti in cui le granulazioni sono in parte violacee, in parte bluastre. Numerose poi sono le cellule eosinofile, specialmente quelle mononucleate; però, mentre la maggioranza di tali cellule ha granuli ben

distinti e ben colorati dall'eosina, altre hanno granuli pallidi quasi scolorati. Delle cellule, che hanno tale aspetto, alcune hanno la grandezza dei mielociti, altre sono grandi come un globulo rosso. In discreto numero sono anche le Mastzellen nelle quali le granulazioni, che si sovrappongono al nucleo, rendono difficile lo stabilire se si tratta di cellule mono- o polinucleate.

Infine vi sono in discreta quantità le cellule dell'aspetto dei linfociti grandi e piccoli e scarsi polinucleari neutrofili. Quanto alle cellule ad emoglobina, oltre ad un numero rilevante di comuni emazie senza nucleo, si notano scarse emazie nucleate, per lo più della grandezza ordinaria, con uno o più nuclei. Rarissime sono le emazie nucleate di volume molto più grandi di quello ordinario.

Nei preparati per strisciamento fatti col succo splenico si notano gli stessi elementi che si osservano nel midollo osseo; ma le cellule eosinofile sono meno abbondanti, e così pure le emazie nucleate.

In preparati fatti per strisciamento dal fegato, oltre a numerose cellule epatiche, si notano tutti gli elementi bianchi e rossi che si osservarono nel sangue circolante.

In preparati fatti per strisciamento col succo di varie glandule linfatiche mesenteriche e peribronchiali si ha un reperto uguale a quello del midollo osseo: ma oltre a ciò si osserva qualche cellula molto grande (come 6-7 mielociti) con protoplasma uniformemente colorato in violaceo, la quale contiene nel suo interno due o tre cellule dall'aspetto di mielociti, in parte abbastanza ben conservati, in parte in via di disgregazione. I globuli rossi nucleati sono però piuttosto scarsi ed in qualcuno il nucleo presenta dei vacuoli.

Dunque i preparati per strisciamento, ottenuti dalle glandule linfatiche e dalla milza male si distinguono da quelli fatti col midollo delle ossa lunghe e di quelle corte, forse però in quelli sono meno abbondanti i globuli rossi nucleati, e qua e là anche le cellule eosinofile.

Come si vede adunque in questo nostro caso, in cui nel sangue circolante esisteva un numero rilevante di linfociti grandi, la milza e le glandule linfatiche delle diverse regioni avevano subìto la trasformazione mieloide, e per conseguenza noi possiamo dire che un eccesso di linfociti grandi, si può avere nel sangue anche quando il tessuto linfoide ha perduto le sue caratteristiche proprietà ed acquistate quelle del tessuto mieloide. In altri termini, una forte proliferazione di un tessuto identico a quello del midollo osseo della mielocitema può esser causa di un forte aumento dei linfociti grandi del sangue circolante, senza bisogno di ammettere una proliferazione anormale del tessuto linfoide della milza e delle glandule linfatiche, e quindi i linfociti grandi possono provenire dal midollo osseo, anche senza che questo subisca quella trasformazione linfoide che caratterizza la linfocitemia. Ma anche altri fatti afforzano questa opinione.

In primo luogo il Grawitz, studiando il midollo osseo in vari casi di resezione di costole, vi trovò, oltre ai mielociti, anche dei grandi linfociti, i quali non vi potevano essere portati dal sangue, perchè in esso o non esistevano o quasi. In secondo luogo, nella leucemia acuta, molto spesso

l'ingrossamento delle glandule linfatiche o è trascurabile, o è secondario ad affezioni della bocca, e anche la milza spesso è ingrandita in così modico grado che appena si palpa, e sono noti perfino casi di linfocitemia senza ingrandimento delle glandule linfatiche (casi del Pappenheim, del Dennig, del Dorothy Reed e del Klein). Vero è che l'Ehrlich cerca di spiegare ciò ammettendo che l'ingrossamento delle glandule manchi, perchè, mano mano che i linfociti si formano, passano nel sangue, e tale asserzione sembrerebbe avvalorata dal fatto che la mancanza di tumori glandulari si ha solo nella forma acuta, appunto perchè più rapida, e che il Klein in un caso di pseudoleucemia vide diminuire i tumori glandulari quando il numero dei linfociti aumentò da 20,400 a 148,200 e lo stesso fatto osservarono il Kühnau ed il Weiss in un malato di pseudoleucemia, quando il numero dei leucociti salì da 2800 a 146,800. Ma il Grawitz fa osservare che nella leucemia linfocitica il volume delle glandule è proporzionato alla percentuale dei linfociti *piccoli* nel sangue, e che siccome quando si ha un forte aumento dei grandi linfociti con riduzione dei tumori glandulari, i piccoli linfociti diminuiscono rapidamente nel sangue, ciò potrebbe anche indicare che diminuisce il componente linfatico delle cellule sanguigne, mentre aumenta quello midollare. Ma oltre a ciò noi ci domandiamo come si conciliino colla teoria dell'Ehrlich i casi di leucemia in cui rapidamente compare una forte linfocitosi senza contemporanéa diminuzione del volume delle glandule linfatiche, come si osservò in uno dei casi del Klein, in cui il numero dei leucociti oscillò in venti giorni da 31,200 a 75,600 (di cui 87.2 per cento linfociti) e poi ridiscese a 38,800, senza che il volume delle glandule subisse oscillazioni. Ed in secondo luogo non sappiamo che esistano studi per determinare la durata di vita dei linfociti; ma se consideriamo glistudi del Banti e se riflettiamo al forte aumento dell'acido urico che si ha nell'orina dei leucemici ed alla rapidità con cui può scomparire una leucocitosi quando cessa la causa che l'ha prodotta, siamo indotti a pensare che la vita di questi elementi debba esser piuttosto breve; ed allora quando nella leucemia acuta ed in quella cronica noi constatiamo lo stesso numero di linfociti, con quali criteri potremo stabilire che nell'una la produzione dei linfociti è estremamente rapida, nell'altra lenta? E poi i casi di leucemia acuta senza tumori glandulari del Pappenheim, del Dorothy, del Dennig, del Klein, ecc., non presentarono certo un numero di linfociti circolanti così superiore a quello degli altri casi di leucemia acuta, in cui esisteva tumefazione delle glandule, da poter parlare di produzione tumultuosa. Si potrebbe anche pensare che il passaggio rapido in circolo dalle glandule linfatiche avvenisse per i linfociti grandi e non per quelli piccoli; ma, se è vero che i primi si trovano in generale nella leucemia acuta ed i secondi nella cronica, pure le eccezioni alla regola sono troppo numerose

perchè se ne possano trarre conclusioni certe; e poi il Klein non dice se nel suo caso si trattasse di linfociti grandi o piccoli, e nel caso del Pappenheim esistevano 1,024,000 globuli rossi e 20,000 globuli bianchi, dei quali solo il 2. 5 per cento erano linfociti grandi, mentre il 96 per cento erano linfociti piccoli.

Infine a noi pare che all'asserzione del Pinkus che non è noto alcun caso di leucemia linfocitica puramente midollare, e che anche nelle glandule non ingrossate si ha una notevole neoformazione di cellule, manchi la prova anatomopatologica, perchè se è vero che nei casi del Klein, del Dennig e del Pappenheim, in cui anche all'autopsia nessuna glandula si trovò ingrandita, l'esame microscopico non fu fatto, invece in altri casi di leucemia acuta senza tumefazioni glandulari l'esame microscopico risultò contrario alle idee del Pinkus, perchè, per esempio, nel caso del Körmöczi le glandule linfatiche microscopicamente si mostrarono atrofiche, in quello del Luce normali, in quello del Dorothy Reed, mentre esistevano estese alterazioni del tessuto linfoide del midollo osseo, non si trovò alcun segno di proliferazione o di alterazione delle glandule linfatiche e della milza, ed anche nel caso dell'Hirschlaff mancavano nelle glandule linfatiche le alterazioni caratteristiche della leucemia.

Come si può parlare di esagerata funzionalità di un organo quando questo ha un aspetto ed una costituzione istologica o normale od anche atrofica?

Ma anche i casi in cui l'iperplasia glandulare esiste, non dimostrano ancora che i linfociti grandi provengano *esclusivamente* dalle glandule linfatiche, sia perchè anche nella pseudoleucemia si trova nelle glandule un enorme accumulo di linfociti, senza che essi passino nel sangue, sia perchè le forme cariocinetiche trovate dal Benda nelle glandule della leucemia acuta sono troppo scarse per spiegare il forte aumento dei linfociti del sangue, e possono forse con maggior attendibilità porsi in relazione coll'aumento di volume delle glandule stesse.

Infine, per dimostrare che i linfociti *possono provenire anche dal midollo osseo*, si deve ricordare che il Grawitz in un caso di leucemia acuta trovò il midollo osseo carico prevalentemente di quelle stesse forme di linfociti grandi, con nucleo debolmente tingibile; le quali prevalevano nel sangue circolante: invece i linfociti piccoli vi erano in scarso numero.

Ben sappiamo che alcuni sostengono che nei casi di leucemia linfatica del Dennig, del Fleischer e del Pentzoldt il midollo osseo era normale; ma qui giova ricordare che la reazione del midollo osseo non è uguale dovunque, che in generale nelle nostre ricerche si ha l'abitudine di concludere dall'esame di 1 o 2 ossa sullo stato istologico di tutte le altre, e che il dire che i linfociti grandi possono provenire dal midollo osseo

non indica ancora che essi ne debbano provenire sempre ed esclusivamente. Noi però riteniamo che perchè essi originino in gran numero dalle glandule linfatiche e dalla milza non basti una semplice iperplasia di questi organi, ma convenga pensare che, come il midollo può subire una trasformazione per cui aumentano i linfociti grandi del sangue, così qualche volta anche nelle glandule linfatiche possa avvenire non una semplice iperplasia glandulare, ma una trasformazione che potremo dire macrolinfocitica, la quale trova analogia con quella mieloide delle glandule linfatiche nella mielocitemia. Rimarrebbe poi sempre a stabilire se in tali casi i linfociti grandi dalle glandule linfatiche passino costantemente nel sangue o se si possa avere la trasformazione macrolinfocitica senza l'inondazione dei linfociti grandi nel torrente sanguigno, ma tale questione merita ancora molti studi.

Quanto all'obbiezione del Klein che, ammettendo, in alcuni casi in cui manca la tumefazione delle glandule linfatiche e della milza, un' origine puramente midollare dei linfociti, non si spiegherebbe perchè il numero assoluto dei leucociti in molti dei suoi casi, in cui il midollo osseo era leso diffusamente, oscillasse senza cause visibili, noi diremo che lo stesso fatto si può avere nella leucemia mielocitica (nostra oss. III) ed anche normalmente, e che il riscontrare all'autopsia una lesione diffusa del midollo osseo non indica che tale sia rimasta costantemente durante tutta la vita.

Ma per ritornare ai rapporti fra le due specie di leucemia, facciamo anche notare che nella leucemia mielocitica si possono avere delle formazioni linfomatose, le quali in nulla si distinguono da quelle della leucemia linfocitica, e che la milza e le glandule linfatiche spesso presentano una iperplasia semplice, identica a quella della leucemia linfatica, ed anche nel fegato è dubbio se, oltre all'iperplasia dell'organo, esistano alterazioni analoghe a quelle della linfocitemia.

Ma se si studiano più addentro i casi di leucemia, si vede come per esempio la presenza delle Mastzellen non sia affatto costante nella leucemia mielocitica, come vorrebbe l'Ehrlich, ed infatti, per quanto esse nel sano raramente arrivino al 0. 58 per cento del numero totale di leucociti, e l'Ehrlich dica che si deve dar peso al loro aumento assoluto, pure, esaminando i casi dell'Ehrlich stesso, noi troviamo che in alcune sue determinazioni (osservazioni II e III) si ebbe una assenza assoluta di Mastzellen. Infine nei casi di leucemia linfocitica non è raro di trovare la comparsa di elementi che in generale spettano a quella mielocitica e specialmente di mielociti neutrofili e talora eosinofili, ed anche riguardo all'istologia patologica del midollo osseo si ha che, se in generale in questa malattia la massa principale è fatta da linfociti grandi e piccoli, in mezzo a cui si trovano accumuli di emazie e loro precursori, e qua e là rarissimi

mielociti neutrofili; pure qualche volta si trova invece una iperplasia di tutte le parti costituenti il midollo; cosicchè, oltre all'aumento dei linfociti, si ha anche aumento dei mielociti.

Vi sono poi casi, i quali depongono per la possibilità del passaggio di una leucemia mielocitica in una linfocitica. Così in un caso del Van der Wey, mentre ad un dato momento si avevano 66. 5 per cento mielociti e tutti i caratteri di una leucemia mielocitica cronica, dopo 30, rispettivamente 60 giorni, improvvisamente con febbre, diatesi emorragica e prostrazione generale comparve il tipo ematico della leucemia linfocitica, con presenza del 96. 3 per cento di cellule mononucleate senza granulazioni. Con tale reperto il malato morì dopo sei settimane.

Casi simili sono riportati dal Reimann e dal Wilkinson ed anche in essi *sub fine vitae* i linfociti presero il sopravvento.

Ben sappiamo che il Lazarus cerca di spiegare questi reperti dicendo che nel marasma generale, e nelle gravi anemie, talora i granuli neutrofili scompaiono, non essendo più in grado l'organismo di fabbricare sostanze neutrofile, e che per conseguenza almeno una parte di quegli elementi che dai detti autori furono interpretati come grandi linfociti potevano essere mielociti senza granulazioni. Ma se si deve ammettere, come molti studi recenti, che qui è inutile citare, fanno credere, che tutte le cellule del midollo osseo provengano da una cellula grande mononucleata a protoplasma basofilo, dalla quale per conseguenza deriverebbero anche i grandi linfociti, come si può parlare di mielociti quando si tratta di cellule senza granulazioni; le quali si accostano più al tipo degli elementi originari? Può darsi che, come dice l'Ehrlich, nelle gravi anemie e nelle cachessie negli ultimi tempi non si producano più sostanze neutrofile; ma ciò potrebbe anche indicare solo che le cellule madri, invece di dar origine a mielociti, danno origine a cellule della serie non granulosa.

I caratteri istologici poi di un linfocita grande sono tali che nessuno mai lo potrebbe confondere con un mielocito senza granulazioni, sia per quel che riguarda il nucleo, sia per quel che riguarda il protoplasma.

Tale scomparsa dei mielociti si ebbe nei casi suddetti anche quattro settimane prima della morte, e se l'anemia e la cachessia fossero la causa del fenomeno, noi non comprendiamo come esso non si dovrebbe verificare più frequentemente. Invece in vari leucemici, i quali furono da noi seguiti fino alla morte, mai, neanche negli ultimi giorni di vita, potemmo osservare una alterazione di tal genere della formula citologica del sangue. Si possono osservare forti oscillazioni nella proporzione dei singoli elementi, ma mai si notò una preponderanza percentuale eccessiva di elementi mononucleari privi di granulazioni.

Il voler quindi fare una netta divisione fra leucemia linfocitica e leucemia mielocitica, quasi si trattasse di processi del tutto differenti, a noi non pare giustificato per le ragioni che siamo venuti adducendo; ma crediamo anche che il tentativo di coloro che propugnano l'identità dei due processi e che li confondono in una stessa forma morbosa, possa piuttosto nuocere che avvantaggiare la risoluzione dei problemi che tuttodì si agitano intorno a tali forme. Si tratta certamente di forme appartenenti al medesimo gruppo nosografico, ma non sono malattie perfettamente identiche.

Veniamo ora allo studio dei rapporti fra leucemia e pseudoleucemia.

Il Grawitz, che nello studio della pseudoleucemia dà il massimo peso al quadro clinico. dicendo che esso nel suo complesso presenta qualche cosa di caratteristico, vi comprende anche alcuni casi di tumori, di tubercolosi, di sifilide glandulare, ecc.; l'Ehrlich ed il Pinkus invece, i quali attribuiscono molta importanza all'anatomia patologica ed allo studio del sangue, distinguono una forma di pseudoleucemia con aumento percentuale dei linfociti circolanti dalle altre forme senza linfocitosi. e, secondo loro, solo la prima forma avrebbe stretti rapporti colla leucemia.

Che esistano casi di pseudoleucemia con linfocitosi a noi pare non possa omai più dubitarsi, e ne può essere una conferma la seguente nostra osservazione che pubblichiamo volentieri, anche per alcune altre particolarità ematologiche piuttosto rare che in essa ci fu dato riscontrare.

Osservazione V. — M. F. d'anni 45, da Napoli, cantoniere ferroviario, figlio di ignoti. Ha moglie e 6 figli viventi in buona salute Non ha mai sofferto malattie degne di nota, all'infuori di un reumatismo che contrasse a circa 7 anni. Ha avuto più volte, da quel tempo, dolori alle articolazioni, ed anche ora ha spesso dolori di modica intensità alle ginocchia. Nel dicembre 1900 fu colpito sulla nuca da una traversa di quercia del peso di un quintale, per cui perdette completamente i sensi. Si riebbe dopo cinque giorni e cominciò di nuovo ad accudire alle sue faccende: ma 30 giorni dopo il trauma avvertì che gli si era ingrossata una glandula nella regione sottomascellare di destra, la quale era indolente, mobile e di consistenza duroelastica. Dopo 3-4 mesi gli si tumefecero le glandule del lato sinistro del collo, le quali raggiunsero un volume notevole. Dopo un anno dall'inizio della malattia gli si tumefecero anche le glandule sotto ascellari di sinistra, e poi quelle di destra, e quasi contemporaneamente avvertì un senso di peso e di tensione all'ipocondrio sinistro, dovuto ad una progressiva tumefazione della milza. Gli furon fatte 80 iniezioni arsenicali e prese anche delle tavolette di midollo osseo rosso e dell'arsenico per bocca. Inoltre gli furon praticate iniezioni intraglandolari di arsenico. Le tumefazioni glandulari non diminuirono colla cura arsenicale, ma, a detta dell'infermo, diminuivano quando poteva nutrirsi abbondantemente, ed allora anche le forze aumentavano. Dopo circa un anno dall'inizio della malattia comparvero anche leggeri edemi ai piedi, che scomparivano col riposo notturno. Da 15 giorni ha dolore fortissimo alla milza, che si calma solo colle iniezioni di eroina.

Esame obbiettivo. — Infermo di costituzione scheletrica regolare, masse muscolari flaccide, pannicolo adiposo scarso, pelle del volto, del collo e dell'addome fortemente pigmentata, pallida nelle altre regioni. Mucose visibili anemiche. Si notano numerosi impacchi glandulari bernoccoluti al collo, all'ascella, agli inguini, ecc. costituiti da glandule della grandezza di una mandorla o di una noce, molli, elastiche, spostabili, non dolorose. Nulla a carico del cuore e dei polmoni. L' addome è molto tumido prominente specialmente nella sua metà sinistra, ove è molto visibile il reticolo venoso superficiale. La milza ha durezza lignea, ed arriva in basso a 2 dita trasverse sopra il ligamento del Poupart, ed a destra oltrepassa di un dito la linea mediana. Il fegato è anch'esso uniformemente ingrandito, duro, liscio, non dolente alla palpazione: esso nella linea mammillare oltrepassa di 3 dita trasverse l'arcata ipocondriaca.

All'esame del sangue fatto il 26 luglio 1903 si nota: emazie 2,900,000, leucociti 4,800, rapporto fra globuli bianchi e rossi 1:604, emoglobina (Fleischl) 60 per cento, valore globulare 1. 04. In preparati colorati si nota per riguardo ai globuli rossi una spiccata tendenza alla poichilocitosi, un certo numero di emazie di volume superiore a quello normale (qua e là veri macrociti), e la presenza di rare emazie nucleate, e di altre molto più numerose, le quali presentano una colorazione policromatica. Le emazie nucleate hanno tutte questa colorazione policromatica, e mentre alcune hanno la grandezza di un comune corpuscolo rosso, altre sono alquanto più grandi ed altre ancora molto più grandi (megaloblasti). Quanto ai corpuscoli bianchi, si nota una enorme prevalenza dei linfociti, specialmente di quelli piccoli; ma esiste anche un discreto numero di linfociti grandi e di media grandezza. Invece scarsi sono i leucociti polinucleari.

Le varie specie di leucociti sono così distribuite:

	Per cento
Polinucleari neutrofili	24. 42
Polinucleari eosinofili	0. 76
Mielociti neutrofili	1. 53
Mastzellen	0. 00
Grandi cellule mononucleate	0. 76
Linfociti grandi	3. 05
Linfociti di media grandezza	25. 95
Linfociti piccoli	43. 51

Il 24 ottobre si riscontravano globuli rossi 2,750,000, globuli bianchi 6,000; rapporto fra globuli bianchi e rossi 1:458. In preparati colorati colla Universalfärbung di May e Grünwald si notano molte emazie con colorazione policromatica e con diametro variabile. Esiste un notevole numero di emazie nucleate, in generale normoblastiche, ma alcune con diametro superiore a quello normale ed alcuni megaloblasti con colorazione policromatica. Il numero delle emazie nucleate è, per rispetto ai leucociti, il 2 per cento circa. Questi ultimi sono così distribuiti:

	Per cento
Polinucleati neutrofili	11. 84
Polinucleati eosinofili	0. 48
Mielociti neutrofili	2. 54
Mielociti eosinofili	0. 00
Mastzellen	0. 00
Grandi cellule mononucleate	7. 04
Linfociti grandi	2. 08
Linfociti medii	3. 36
Linfociti piccoli	72. 64

Se cominciamo da questi casi, ossia da quelli di pseudoleucemia pura nel senso di Ehrlich e di Pinkus, escludendo cioè tutte le forme tubercolari, sifilitiche, linfosarcomatose di Kundrat, ecc. si vede come istologicamente sia impossibile distinguere la leucemia linfocitica cronica dalla pseudo leucemia, cosicchè l'anatomo-patologo, se non fosse illuminato dal contenuto dei vasi e dalle alterazioni del midollo osseo, non potrebbe farne la diagnosi differenziale. Ma non tutti sono d'accordo su quest'ultimo punto; perchè, mentre il Grawitz dice che nella pseudo leucemia il midollo osseo non è mai preso in modo primario; ma solo in casi rari in via secondaria, ossia solo nei casi rari che fanno passaggio in leucemia; invece il Pinkus sostiene che nella pseudoleucemia il midollo osseo spesso è alterato come nella leucemia linfocitica.

La differenza quindi fra le due forme sarebbe data dallo stato del sangue secondo alcuni, da quello del midollo osseo secondo altri. Ora se noi ci facciamo ad esaminare il primo punto dobbiamo dire che una netta distinzione fra leucemia e pseudoleucemia basata sul solo reperto ematologico non si può fare, perchè il numero dei linfociti nella pseudoleucemia è molto variabile, e perchè, mentre alcuni autori dicono che si deve parlare di leucemia solo quando il rapporto massimo dei leucociti rispetto ai globuli rossi è di 1:100, altri vogliono un rapporto anche maggiore, e quindi vi sono casi che arbitrariamente si potrebbero mettere nell'una o nell'altra categoria. Ma v'ha di più: chè esistono casi in cui il numero dei globuli rossi è così diminuito che, nonostante un rapporto molto alto fra emazie e leucociti, la quantità assoluta di questi è solo di poco aumentata. Così in una delle osservazioni del Pappeneheim il rapporto era 1:50; ma la cifra totale dei leucociti era solamente di 20,000. Se poi si considera che anche nello stesso individuo si possono a distanza di pochi giorni avere oscillazioni enormi nel numero dei leucociti si comprende come al rapporto fra leucociti ed emazie, ed alla cifra assoluta di quelli non convenga dare un peso eccessivo nella diagnosi differenziale. Così in una VI nostra osservazione, che pubblicheremo in un'altra nota, mentre coi criteri surricordati un giorno si sarebbe dovuto parlare di leucemia linfatica acuta, essendo il rapporto fra globuli bianchi e rossi 1:60, dopo alcuni giorni si sarebbe dovuto parlare piuttosto di pseudoleucemia, poichè il rapporto suddetto era 1:136.

Anche in un caso del Klein, che si deve interpretare come appartenente alle pseudo-leucemie o alle linfosarcomatosi, il numero dei leucociti, nel lungo periodo di osservazione, oscillò fra 19,000-75,600-5,800 e nel caso dello Schur si hanno oscillazioni da 9,000 a 30,000. Ma, mentre nel nostro caso VI la percentuale dei linfociti rimase sempre altissima (87. 10 per cento risp. 81. 70 per cento), invece nel caso del Klein oscillò da 39. 2 per

cento a 87. 2 per cento ed in quello dello Schur da 90 per cento a cifre normali.

Ma esistono casi ben accertati in cui da una pseudo-leucemia si sviluppò una leucemia. Il Pinkus dice che solo i casi di pseudo-leucemia con linfocitosi relativa possono far passaggio alla leucemia vera; e nel nostro caso VI in cui esisteva una notevole linfocitosi relativa, le oscillazioni avute nel numero dei leucociti depongono in favore di tale ipotesi; ma il Klein riporta casi molto più dimostrativi. Così in uno, mentre prima esistevano 22,840 leucociti, di cui 84. 6 per cento linfociti, e dopo 7 mesi vi erano ancora 20,400 leucociti, dopo 10 mesi il loro numero ascese a 140,200 con 96. 9 per cento linfociti, cifra che si ebbe una settimana prima della morte. Se poi si riguarda il reperto ematologico del nostro caso di pseudoleucemia (osservazione V), si vede come nel sangue di questo infermo esistesse un numero discreto di mielociti neutrofili, il quale andò aumentando negli esami successivi; il che ci indica che anche il midollo osseo prendeva parte alla malattia ed in modo patologico, come è dimostrato anche dalla presenza di normoblasti e di megaloblasti nel sangue circolante. Insistiamo su queste particolarità ematologiche perchè sopra di esse finora non è stata richiamata sufficientemente l'attenzione degli osservatori, mentre a noi sembrano importantissime per stabilire il nesso che passa fra la pseudoleucemia e le varie forme di leucemia, e per dimostrare che nella pseudoleucemia non sempre il numero assoluto dei linfociti aumenta nel sangue circolante, anche se vi sono segni non dubbi di alterazione del midollo osseo. Infine i casi del Fleischer e Penzoldt, del Kühnau e Weiss e del Brandenburg dimostrano la possibilità del passaggio di una pseudoleucemia in una leucemia linfocitica e se si ammette col Klein che questo primo stadio della leucemia, in cui si possono avere tutti i sintomi di una pseudoleucemia, possa durare a lungo, si deve ammettere che in parecchi casi la pseudoleucemia non fa passaggio in leucemia, perchè il malato muore precocemente. Ma il Grawitz dice che la leucocitosi non sempre si osserva nella pseudoleucemia, e che neanche l' aumento relativo dei linfociti, ammesso dall'Ehrlich e dal Pinkus, è costante, avendo il Reinert trovato diminuzione dei linfociti, il Weiss aumento dei polinucleari, il Becker 44 per cento polinucleari e 51 per cento mononucleari, e più tardi 56 per cento polinucleari e 41 per cento mononucleari, ed anche egli avendo trovato ora cifre normali, ora diminuzione dei linfociti. Ma noi facciamo riflettere che la linfocitosi può scomparire o diminuire transitoriamente per molte ragioni anche nella leucemia vera, e che l'asserire che la pseudoleucemia può far passaggio alla leucemia linfocitica, e che esistono forme in cui è ben difficile il dire se si debbano ascrivere all'una o all'altra, non indica ancora che ogni pseudoleucemia, specie quelle tubercolari,

sifilitiche, ecc., debba far passaggio in leucemia vera. Rammentiamo infatti che anzi secondo alcuni le forme tubercolari, sifilitiche, ecc. non presenterebbero mai questo passaggio, e dovrebbero essere escluse dalle pseudoleucemie vere, essendochè in esse il reperto anatomo-patologico è diverso da quello della leucemia linfatica, e manca l' aumento relativo dei linfociti, anche se il rapporto fra globuli bianchi e rossi è inferiore a 1 : 100.

Ma qui giova riflettere che la distinzione fra due lesioni linfomatose una di natura pseudoleucemica ed una di natura tubercolare, non sempre è così chiara come parrebbe dalle osservazioni dell'Ehrlich ; e che neanche è dimostrata con sicurezza la possibilità di una linfomatosi tubercolare, ecc. La seguente nostra osservazione può servire a dimostrarlo.

OSSERVAZIONE VII. — M. G., di anni 16, da Caserta, entra in clinica il 4 dicembre 1900. Il padre pare sia stato sifilitico e nella sua famiglia esistono casi di tubercolosi. Un anno fa gli si tumefece una glandola alla regione laterale destra del collo, la quale andò progressivamente aumentando, e dopo 4-5 mesi fu seguìta da dolore e tumefazione della regione del fianco destro dovuta ad un grosso tumore retroperitoneale. Intanto le condizioni generali andavano aggravandosi, comparve l'affanno ed il vomito, per cui ricorse all'ospedale.

Esame obbiettivo. — Individuo molto emaciato e pallido. Una grossa glandula linfatica si trova al lato destro del collo ed altre più piccole si notano nelle regioni inguinali. Nulla a carico del cuore e dei polmoni, se si eccettuano i fenomeni dovuti al forte innalzamento del diaframma e del fegato.

Nell'addome si ha il quadrante superiore destro prominente, e quivi si scorge e si palpa una grossa intumescenza, la quale occupa tutta la metà destra dell'addome, e si estende anche nel quadrante superiore sinistro. Tale tumore è duro, bernoccoluto, di consistenza duro-fibrosa, dolente alla pressione, non spostabile nei movimenti respiratori, e posteriormente sporge ai lati del quadrato dei lombi. Esso ha tutti i caratteri di un tumore retroperitoneale.

Il fegato è di consistenza e di volume normali. La milza arriva in basso all'arcata ipocondriaca. Lo stomaco è notevolmente dilatato. Le orine sono normali, ma scarse. Il malato non ha febbre.

In preda a progressivo dimagramento ed a vomito continuato, l'infermo morì il 14 dicembre.

L'esame del sangue praticato l'11 dicembre diede : globuli rossi 5 milioni, globuli bianchi 20,000, rapporto fra bianchi e rossi 1 : 250; emoglobina 95 per cento; valore globulare 0. 95. All'esame di preparati colorati non si notano alterazioni a carico dei globuli rossi; quelli bianchi sono così distribuiti :

	Per cento
Polinucleari neutrofili	77. 17
Polinucleari eosinofili	0. 00
Mielociti	0. 00
Mastzellen	0. 00
Linfociti grandi	5. 28
Linfociti di media grandezza	5. 62
Linfociti piccoli	11. 41
Grandi cellule mononucleate	0. 51

All'autopsia al lato destro del collo si trovò un pacchetto di glandule grigie molli encefaloidi nelle quali si distingueva una parte periferica di color grigio roseo vascolarizzata, ed una parte centrale grigio sporca poco vascolarizzata. Nell'apice del polmone sinistro si ha un nodo di bronco polmonite caseosa. Un enorme tumore bernoccoluto, di consistenza molle, ed in alcuni punti fluttuante, occupa tutta la regione anteriore alla colonna vertebrale, e si estende dall'arco aortico fino alla fossa iliaca di destra; avvolge la cava inferiore ed in parte invade il parenchima epatico ed il rene destro. Tale tumore nell'addome sorpassa la linea mediana, e si diffonde anche a sinistra. Al taglio il tumore toracico presenta un aspetto encefaloide variegato; chè parti di color grigio si alternano con parti di color roseo e parti grigio rosee. Nella massa del tumore si ha in alcuni punti un aspetto lobulato corrispondente alle singole glandule; ma nella maggior parte del tumore questo aspetto lobulato non si riconosce. Nel tumore addominale qua e là si notano delle masse caseose. Esiste inoltre infiltrazione emorragica del digiuno, dell'ileo e del ceco, ulcere emorragiche multiple nello stomaco, idronefrosi destra.

All'esame microscopico di questo tumore, che aveva tutto l'aspetto di un linfosarcoma, si notò la presenza di grossi elementi cellulari mono- e polinucleati, che ricordavano per alcuni caratteri quelli delle neoplasie sarcomatose originanti dal midollo delle ossa; ma nelle parti periferiche dei gangli stessi vi era un certo numero di tubercoli con cellule di Langhans tipiche. La ricerca dei bacilli di Koch diede risultato positivo.

Qui, p. es., è difficile dire se sl trattasse di un linfoma aleucemico, in cui si fosse sviluppata una tubercolosi, o di una forma speciale di linfoadenite tubercolare. Come diagnosi differenziale di queste due forme morbose si dice che nelle forme tubercolari i linfomi in generale sono duri e non molli; e secondo lo Sternberg non si tratterebbe di una semplice iperplasia; ma vi si troverebbero cellule speciali mono- o polinucleate con abbondante protoplasma e nucleo grande rotondo polimorfo intensamente colorato che ricordano le cellule dei tumori. Inoltre vi sarebbero forme di passaggio fra queste cellule e quelle degli endoteli dei capillari, e focolari anemico-necrotici, specialmente spiccati nelle metastasi, in cui talora si scoprono cellule giganti e bacilli. Dove non si trovano i bacilli, spesso riescono positive per la tubercolosi le iniezioni negli animali.

Secondo il Klein i tumori tubercolari risiedono a preferenza al collo; mentre i linfomi leucemici prendono specialmente le altre regioni, specie quelle inguinali: si ha facilmente confluenza delle glandule, formazione di fistole, la milza raramente vi prende parte, vi sono alterazioni tubercolari in altri organi ed anche la febbre, specialmente nell'inizio, depone per la tubercolosi. Nel nostro caso esisteva la massima parte dei caratteri messi in evidenza dallo Sternberg; ma i tumori erano molli, non erano predominanti al collo, non si accompagnavano a fistole, non vi era febbre ed in molti punti si notava una netta confluenza delle glandule, mentre in altri esse si presentavano ancora ben distinte tra loro.

La questione quindi non è facile a risolversi. Un fatto degno di nota è che nel nostro caso, come in altre osservazioni di linfomatosi tubercolare, mancava la linfocitosi relativa, chè il numero dei linfociti rappresentava il 22. 31 per cento dei leucociti, il che confermerebbe quanto sostiene l'Ehrlich che nelle forme tubercolari non si abbia aumento percentuale dei linfociti del sangue. Giova però ricordare che la mancanza della linfocitosi non è sempre costante in queste forme; poichè mentre il Klein e lo Schur asseriscono che nelle forme tubercolari si ha addirittura diminuzione dei linfociti, invece il Becker sostiene che anche in esse in generale il numero dei linfociti è aumentato; e se si ammette che la presenza dei bacilli di Koch non indichi la origine tubercolare di tali linfomi, ma rappresenti una mera complicazione, si potrebbe secondo noi anche comprendere la diminuzione dei linfociti, ammettendosi che, come alcune malattie intercorrenti hanno il potere di far scomparire qualche volta la formula citologica del sangue leucemico, così lo stesso fatto avvenisse per la pseudoleucemia. Ma su questo punto torneremo più ampiamente in altro lavoro, nel quale discuteremo anche più minutamente sui rapporti fra queste forme tubercolari, sifilitiche, sarcomatose, ecc., e la leucemia: per ora, ci basti di aver assodato che per lo meno alcune forme di pseudoleucemia possono far passaggio in una vera leucemia linfocitica, e che quindi una netta distinzione fra pseudoleucemia e leucemia non si può fare.

Infine, una questione importante è quella di stabilire se esista una pseudoleucemia mielocitica, la quale abbia colla mielocitemia gli stessi rapporti che la pseudoleucemia linfatica ha colla linfocitemia.

Su questo agomento, finora, si è sempre sorvolato; mentre esso ci pare molto importante, specialmente in riguardo alla patogenesi di tali malattie; e solo recentemente il Banti accenna alla possibilità della esistenza di una pseudoleucemia mieloide, « caratterizzata dall'anemia più o meno intensa, e dalla presenza nel sangue di un numero scarso di cellule mononucleate, aventi i caratteri dei mielociti dell' Ehrlich. Il numero totale dei globuli bianchi circolanti, è press'a poco normale. Talora gradatamente, altre volte in modo rapidissimo, il sangue acquista i caratteri tipici della leucemia mielogena. La splenomegalia talora manca, talora esiste nel periodo preleucemico ».

Disgraziatamente il Banti, nella sua nota preventiva, non riporta alcuno di questi casi; e quindi noi crediamo utile di richiamare l'attenzione sulla nostra osservazione III, la quale può essere molto istruttiva a questo proposito, e della quale abbiamo già riportato il reperto ematologico riscontrato il 21 ottobre, il 4 ed il 19 dicembre. Da questo momento i globuli bianchi continuarono a diminuire, tanto che il 5 gennaio riscontrammo: globuli rossi 2,028,000; globuli bianchi 13,600; rapporto fra i bianchi ed i rossi

1 : 149; emoglobina 40 per cento; valore globulare 1. In preparati colorati, i globuli rossi apparivano di forma e di grandezza fisiologica; pochi di essi erano policromatofili, e nessuno nucleato. L'esame obbiettivo, anche per quel che riguarda la milza, era inalterato; solamente erano sopraggiunti forti edemi alle gambe.

Il 16 gennaio il reperto ematologico era il seguente: globuli rossi 1,984,000; globuli bianchi 28,800; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 69; emoglobina 35 per cento; valore globulare 0. 87. In preparati colorati si vedevano le emazie di forma e grandezza press'a poco normale, ma esistevano anche alcuni megalociti. Discretamente frequenti erano le emazie policromatofile; rarissime quelle punteggiate, e frequenti quelle nucleate, delle quali circa la metà apparteneva ai megaloblasti.

In seguito, lo stato generale dell'inferma andò migliorando, mentre invece il numero dei leucociti aumentava. Infatti, il 28 gennaio noi trovammo: globuli rossi 2,808,000; globuli bianchi 62,960; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 44. Per quel che riguardava le emazie, il reperto non era mutato da quello del 16 gennaio.

L'8 febbraio si ebbe globuli rossi 2,480,000; globuli bianchi 70,400; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 35. Per rispetto ai globuli rossi, il reperto era invariato.

Il 3 marzo riscontrammo: globuli rossi 2,682,000; globuli bianchi 60,000; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 44; ed il 27 marzo: globuli rossi 2,788,000; globuli bianchi 93,200; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 30; emoglobina 35 per cento; valore globulare 0. 62. In preparati colorati i globuli rossi avevano grandezza e forma press'a poco normale; non esistevano globuli policromatofili, nè punteggiati, ed estremente rari erano quelli nucleati.

Il 19 aprile il numero dei leucociti tornò a diminuire e si ebbe: globuli rossi 2,400,000; globuli bianchi 27,200; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 88; emoglobina 50 per cento; valore globulare 1. 04.

In preparati colorati si vedevano alcuni globuli con tinta leggermente policromatica, non vi erano megalociti, discretamente abbondanti i normoblasti, più rari i megaloblasti.

Il 24 aprile si aveva: globuli rossi 2,400,000; globuli bianchi 14,600; rapporto fra bianchi e rossi 1 : 164; emoglobina 36 per cento; valore globulare 0. 75. Le emazie avevano diametro variabile, ed alcune erano veri megalociti, non vi erano emazie punteggiate, e rare erano quelle policromatofile. Discretamente abbondanti le emazie nucleate, rari i megaloblasti.

Il volume della milza rimase invariato e così pure il leggero ingorgo delle glandule linfatiche, ed il rimanente esame obbiettivo.

In questi diversi periodi, le varie specie di leucociti erano così distribuite:

	5 gennaio	16 gennaio	28 gennaio	8 febbraio	3 marzo	27 marzo	19 aprile	24 aprile
Numero dei globuli bianchi	13,600	28,800	62,960	70,400	60,000	93,200	27,200	14,600
Polinucleati neutrofili	44.65	50.91	30.76	44.80	43.78	44.47	47.75	41.68
Polinucleati eosinofili	0.19	0.66	0.88	0.70	0.49	0.98	0.25	1.61
Mielociti neutrofili	23.47	16.58	40.68	31.00	29.95	29.70	13.75	10.79
Leucociti neutrofili a nucleo unico, ma un po' deformato	1.33	3.50	1.48	3.35	4.69	2.89	11.87	8.68
Mielociti eosinofili	3.81	0.83	1.18	0.80	0.82	1.37	0.37	0.86
Mastzellen	9.45	17.00	17.75	13.90	14.73	12.33	14.62	20.47
Grandi cellule mononucleate	4.77	2.42	1.77	0.90	2.38	0.74	1.75	1.48
Linfociti grandi	2.86	3.08	2.36	2.60	1.48	4.39	5.12	8.18
Linfociti medii.	2.29	2.08	1.18	0.80	0.65	0.94	2.75	2.36
Linfociti piccoli	7.25	2.91	1.92	1.10	0.99	2.15	1.75	3.84
Emazie nucleate in rapporto percentuale coi leucociti	0.00	4.75	2.64	0.60	1.40	0.15	2.00	1.72

Senza voler ora entrare a discutere se la diminuzione dei globuli bianchi fosse dovuta ad alcune pratiche da noi iniziate, o fosse da queste indipendente, diremo subito che essa non si può attribuire alla cachessia progressiva, perchè specialmente nella seconda metà di aprile lo stato generale dell'inferma era indubbiamente migliorato.

Noi qui solo osserveremo che, tanto il 5 gennaio, quanto il 24 aprile, il numero dei leucociti era ridotto tanto basso da potersi paragonare a quello di una modica leucocitosi; ed il 5 gennaio anche le alterazioni qualitative dei globuli rossi erano quasi scomparse. Eppure il volume della milza non si era affatto modificato, e così pure non era aumentato il numero dei globuli rossi, nè quello dell'emoglobina; il che non può certo farci ammettere una regressione delle alterazioni anatomo-patologiche, e ciò unito all'altro fatto che cioè *tutta la formula citologica del sangue* corrispondeva a quella che si aveva nei periodi in cui il numero dei leucociti era veramente straordinario, ci induce a dire che veramente nella mielocitemia esistono dei periodi nei quali si potrebbe con tutta sicurezza parlare di pseudoleucemia mielocitica, contrapponendola alla pseudoleucemia linfocitica. L'unica differenza fra le due è che, mentre in questa sono noti casi i quali non fanno mai passaggio in leucemia vera, invece per quella tali casi non sono ancora noti; noi però cre-

diamo che se si porrà attenzione al reperto istologico del sangue in tutti i casi di splenomegalia si riuscirà a trovare anche qualche caso di questa specie. Bisognerà però guardarsi dal cadere nell'esagerazione di annoverare tra le pseudoleucemie mielocitiche tutti quei casi in cui si ha una grave anemia e nel sangue circolante compaiono dei mielociti. Tale reperto è abbastanza frequente in lesioni varie del midollo osseo; mentre per ammettere una pseudoleucemia mielocitica conviene esistano le note anatomo-patologiche caratteristiche della mielocitemia, e solamente manchi l'abbondanza dei leucociti nel sangue circolante, pur avendosi in esso la presenza di tutte le specie di globuli bianchi che si riscontrano nella mielocitemia.

Dunque anche da questo lato la mielocitemia presenta delle analogie colla linfocitemia.

Roma, marzo 1904.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ehrlich, Lazarus u. Pinkus, *Leukämie etc.* in Nothnagel's, *Specielle Pathologie u. Therapie*. vol. VIII. Wien, 1901.
2. Grawitz, *Klinische Pathologie des Blutes*. Berlin, 1902.
3. Schupfer. Riforma medica. 1903, n. 15.
4. Pappenheim, Zeitschrift f. klin. Med. 1900, vol. XXXIX.
5. Dennig, Münch. med. Woch. 1901, n. 4, p. 140.
6. Dorothy Reed, Amer. Journal f. the med. Sciences. 1902, p. 653.
7. Klein, Zentralbl. f. inn. Med. 1903, n. 34-35.
8. Kühnau u. Weiss, Zeitschr. f. klin. Med. 1897, vol. XXXII.
9. Banti, Rivista critica di clinica medica. 1903, n. 50.
10. Körmöczi, Deut. med. Woch. 1899, n. 15.
11. Luce, Deut. Archiv. f. klin. Med. 1903, vol. LXXVII, p. 215.
12. Hirschlaff, Deut. med. Woch. 1894. V. B., p. 162-170.
13. Fleischer u. Penzozdt, Deut. Arch. f. klin. Med. 1880, vol. XXVI, p. 368.
14. Van der Wey, Deut. Archiv. f. klin. Med. 1896, vol. LVII, p. 287.
15. Reimann, Wiener klin. Woch. 1899, n. 39.
16. Wilkinson, Lancet. 1903, 20 giugno.
17. Schur, Wiener klin. Woch. 1903, n. 5.
18. Brandenburg, Charité Annalen. 1900, vol. XXV.
19. Reinert, *Die Zählung der Blutkörperchen*. Leipzig, 1891.
20. Weiss, *Hämatologische Untersuchungen*. 1896.
21. Becker, Deut. med. Woch. 1901, n. 42-43.
22. Sternberg, Zeitschr. f. Heilkunde. 1898, vol. XIX, p. 21.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal professor A. BONOME

Noma e localizzazioni rare del bacillo del tifo.

Osservazioni del dott. ETTORE RAVENNA, aiuto.

(*Contin. e fine, vedi fasc.* 5).

Casi consimili sono stati discussi dal Picchi (1), che su 21 osservazioni trovate nella letteratura prima della sua pubblicazione, ritiene siano tipiche soltanto dodici, di cui quattro con lesioni intestinali, ma non di natura tifosa, e sarebbero il caso di angiocolite del Guarnieri (1892), il caso di splenotifo del Silvestrini (1894), il caso di Banti (1894), e un altro caso di Silvestrini (1897).

Gli altri otto casi di vere infezioni tifose senza lesioni di alcuna natura nella mucosa intestinale sono di Banti (1887), di Vaillard e Vincent (1890), due di Karlinski (1891), di Du Cazal (1893), di Kühnau (1896), di Bryant (1899) e di Lartigan. Oltre che da parecchi altri organi, in tutte queste osservazioni il bacillo del tifo fu costantemente isolato dalla milza.

Per altri particolari rimando al lavoro del Picchi, ed io mi limito ad aggiungere a questa rassegna i casi venuti a mia cognizione, che furono pubblicati in tempi successivi, cominciando dai due casi del Picchi stesso di un tifo tipico per decorso clinico in due sorelle sezionate la stessa mattina, senza trovare localizzazioni nell' intestino. All'esame dei vetrini nel primo caso si colorarono poche forme bacillari solo nel fegato e solo dal fegato si ebbe sviluppo in cultura pura di un bacillo identificato per quello del tifo. Nel secondo caso pochi bacilli e poche colonie dalla milza e dal fegato, molti bacilli nel tessuto e molte colonie, sempre s' intende del bacillo di Eberth, da un infarto esistente nella milza stessa.

Due casi riferisce anche il Guizzetti (2), che anatomicamente sono interessanti per l'assenza delle lesioni intestinali, bacteriologicamente per lo sviluppo del bacillo del tifo da innesti di sangue, e clinicamente per i fenomeni nervosi che avevano portato alla diagnosi di meningotifo.

A Lazarus-Barlow (3) appartiene l'osservazione di un tifo in bimbo, che

---

(1) PICCHI. *Le infezioni tifose senza localizzazioni intestinali.* Lo Sperimentale, volume LIII, 1899, pag. 299.

(2) GUIZZETTI. *Tifoidi senza lesioni intestinali e setticoemie tifiche.* La Clinica Medica Italiana, 1900, pag. 358.

(3) LAZARUS-BARLOW. Brit. med. Journal, 1901.

alla necroscopia presentò intestino integro, tumore di milza e broncopolmonite.

Il Vanzetti (1) riassume la diagnosi necroscopica all'autopsia di una giovane donna in questi termini:

Tubercolosi dei gangli peribronchiali e pleurite tubercolare, edema acuto dei polmoni, adenite mesenteriale, infarti del rene e nefrite parenchimatosa acuta. L'intestino è normale e con mucosa integra in tutta la sua estensione.

Due gangli mesenterici molto tumefatti rivelano all'esame istologico gruppi di bacilli coi caratteri di quello del tifo, bacilli trovati anche nei reni e nell'orina. Un bacillo identificato per quello di Eberth ottenne l'A. da culture di orina, gangli mesenterici, reni e milza.

Due casi del Michelazzi (2), in cui il bacillo del tifo si isolò specialmente abbondante dalla milza e dal sangue, appartengono alle infezioni tifiche a tipo setticoemico puro, cioè senza lesione della mucosa intestinale; in un terzo caso si può parlare ancora di setticoemia, ma questa è secondaria, in quantochè l'intestino presentava in una sola placca del Peyer ulcerazione profonda: anche in questo caso lo sviluppo più abbondante del bacillo di Eberth si ottenne nelle culture del sangue e della milza.

Il Bruno (3), constatata nel cadavere di un tifoso la mancanza assoluta di lesioni nell'intestino, cercò il microrganismo nella milza e nel fegato, e riuscì a trovare un bacillo che presentava i caratteri morfologici e culturali di quello del tifo.

La maggior parte degli Autori citati, pur non mettendo in dubbio che talora la porta d'ingresso del bacillo di Eberth possa non essere l'intestino (informino i casi di laringite tifosa primititiva), pensa però che il bacillo del tifo determini generalmente un processo setticoemico passando attraverso le pareti intestinali, senza determinarvi lesioni apprezzabili ad occhio nudo e si localizzi prima nel sistema dei gangli linfatici del mesentere, dai quali poi passa nel sangue.

Il mio caso non esito a metterlo fra quelli di infezione tifosa senza localizzazioni intestinali, sebbene l'autopsia sia stata eseguita quando la febbre tifoide era già guarita da qualche tempo. Ma pur ammettendo, come risulterebbe dalle scarse notizie cliniche, che il C..... fosse morto al massimo anche quindici giorni dopo che fu osservata l'apiressia nel corso del primo processo morboso, non si può pensare che vi fossero le tipiche ulceri tifose sulla mucosa intestinale, perchè non potevano assolutamente esse, in sì breve lasso di tempo, essere scomparse senza lasciare traccia di cicatrice.

Non posso escludere senz'altro che nell'intestino al momento dell'insorgenza del tifo esistessero lesioni di altra natura, perchè queste avrebbero avuto forse il tempo di scomparire del tutto.

(1) Vanzetti. *Infezione tifosa senza lesioni intestinali e con nefrite (nefrotifo)*. Archivio per le scienze mediche, volume XXVI, 1902, pag. 59.

(2) Michelazzi. *Forme setticemiche dell'infezione tifica.* La Clinica medica italiana, dicembre 1902.

(3) Bruno. *Sopra il decorso del tifo senza lesioni intestinali.* Il Policlinico, Sezione pratica, giugno 1903, pag. 1025.

Non mi sembra d'altra parte che tali lesioni abbiano tanta importanza, quando si vuole dagli autori, e credo con ragione, ammettere che la più frequente porta d'ingresso del bacillo del tifo nell'organismo è l'intestino, anche se non mostra alterazioni visibili ad occhio nudo. Di questa ipotesi il mio caso è conferma per il reperto della tumefazione midollare dei gangli linfatici del mesentere, che ora passo ad esaminare.

Esame istologico di un ganglio linfatico tumefatto del mesentere. — Coi soliti metodi di colorazione (Nicolle e Gram) si vedono numerosissime le cellule midollari, tanto da mascherare quasi completamente i seni linfatici, in discreta quantità cellule globulifere, rigonfie le cellule endoteliali dei seni, scarsi i bacilli corti, per lo più isolati, ma anche a gruppi di tre o quattro, messi in evidenza dalla tionina fenica.

ESAME BACTERIOLOGICO ED ISTOLOGICO DEGLI ALTRI ORGANI.

L'infiltrazione midollare si trova anche in un *ganglio linfatico ascellare* del lato sinistro, che all'esame macroscopico si presentava tumefatto e rammollito, in grado però meno intenso che non i gangli del mesentere, i quali presentarono i caratteri macro–e microscopici dei gangli tifosi (Linfo–adenite tifosa). Al microscopio si vedono anche qui in numero abbastanza rilevante cellule globulifere, non si scorgono microrganismi, nè colorando col Gram, nè colla tionina fenica.

Il midollo delle ossa, raccolto dal femore, è ricchissimo di elementi cellulari: predominano i polinucleari, con numerosissime cellule globulifere, vi sono anche dei linfociti per solito riuniti a piccoli accumuli: non si vedono globuli rossi nucleati. In qualche punto vi sono cellule pigmentifere o ammassi di pigmento ematico libero. Col metodo di Pappenheim non si mettono in evidenza plasmacellule, coll'ematossilina e eosina si vede non essere aumentato dalla norma il numero delle cellule a granuli eosinofili, col metodo di Weigert si scoprono qua e là reticoli abbastanza ampi di fibrina. La ricerca bacteriologica fatta col Gram e col Nicolle è riuscita negativa, mentre mi aspettavo di veder numeroso il bacillo del tifo, perchè « il midollo rosso delle ossa è sede costante, anzi elettiva, del bacillo del tifo (1) ».

Fegato. — Le cellule epatiche presentano degenerazione torbida diffusa, in qualche area vi è degenerazione grassa, avanzatissima in alcuni elementi; non vi è il cosidetto linfoma tifoso, ma infiltrazione parvicellulare diffusa. La tionina fenica mette in evidenza numerosi e estesi gruppi di bacilli del tifo copiosissimi.

Reni. — Epiteli in degenerazione torbida, talvolta con goccioline di grasso: le alterazioni sono più diffuse e più spiccate in corrispondenza dei canalicoli contorti.

In qualche tratto la necrosi e la desquamazione delle cellule epiteliali è stata causa della presenza di cilindri granulosi, che otturano più o meno completamente il lume del canalicolo. I soliti metodi di colorazione non mettono in rilievo microrganismi in mezzo al parenchima renale.

Cuore e polmoni nulla offrono d'interessante nè dal lato istologico, nè dal bacteriologico.

CARATTERI DEL BACILLO ISOLATO E RINVENUTO NEI TESSUTI.

Le ricerche culturali furono fatte insieme in modo comparativo sul bacillo isolato dalle culture del noma, sul bacillo sviluppatosi in cultura pura dall'essudato meningeo, sul bacillo

(1) Vedi GUIZZETTI. *Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano.* Estratto dal Policlinico, volume VIII M., 1901.

isolato dal sangue, su quello cresciuto da innesti della milza, su due varietà di tifo della collezione dell' Istituto e su un bacterium coli. Le proprietà culturali del bacillo ricavato dalle quattro diverse fonti furono identiche a quelle dei due tifi e precisamente le seguenti:

Sviluppo lento nel brodo semplice, nel brodo all'acido lattico, nel brodo alcalino, nel brodo-gelatina (cultura anaerobica) e nella gelatina.

Rigoglioso e rapido sviluppo in brodo all'acido fenico (Vincent), quando il coli non aveva dato che un lieve intorbidamento.

Sull'agar semplice, sull'agar glicerinato, sull'agar al glucosio per infissione dà sulla superficie del mezzo una patina biancastra, opaca, omogenea.

Sulle stesse varietà di agar, ma inclinati, dà per strisciamento una patina pure biancastra, opaca, vicino alla quale vi sono talora anche colonie pure biancastre rotondeggianti a contorno regolare, rilevate.

In gelatina si sviluppa alla superficie lentamente, dando luogo ad un sottile strato omogeneo, quasi trasparente: se il mezzo è a becco di clarinetto, tale strato si estende poco lateralmente alla striscia di seminagione. Su questa patina sottilissima vi sono talvolta colonie bianche, spesse, rilevate, a bordo irregolare sinuoso.

Sulle piastre di agar, dopo 24 ore le colonie superficiali mostrano bordi sinuosi ondulati, le profonde sono a margini regolari rotondi e di colore più scuro delle prime.

Sulle piastre di gelatina le colonie superficiali hanno pure bordi sinuosi ondulati e sono solcate da delicate venature con ramificazioni finissime; si riproduce l'imagine tipica di una foglia di vite. Queste colonie sono chiare, quasi trasparenti, mentre le profonde sono più scure, rotonde, a margini regolari.

Nel brodo al glucosio e nel brodo al lattosio non si ha quello sviluppo di bollicine di gas che si osserva nel tubo dove è stato seminato il *bacterium coli.*

Fatta la seminagione su patata, dopo due giorni di termostato a 37°, si vede che la superficie del mezzo non ha cambiato colore, ma è diventata più umida e brillante, come fosse spalmata da una vernice. Vi è infatti una specie di pellicola tutta costituita di bacilli.

Non coagula il latte neppure dopo lunghissima permanenza in termostato.

Coltivato in striscie su piastra di agar colorato con fucsina, assorbe il colore dal mezzo più lentamente del *coli.*

Non dà la reazione dell'indolo in tubi di brodo al nitrito di K, cui si aggiunge dopo lo sviluppo acido solforico.

Coltivato in brodo con aggiunta di tintura di lacmo, non trasforma in rosa il colore azzurro, come fa invece il *coli.*

Caratteri morfologici. — È un bacillo che varia di forma a seconda dei terreni di nutrizione, più tozzo nei mezzi liquidi, e sempre piuttosto corto, misura in lunghezza μ $1\,{}^1/_2$—3 e in spessore μ ${}^1/_2$—1. Ha margini arrotondati, presenta spesso uno spazio vuoto nel centro, si colora bene colla fucsina Ziehl e non resiste alla decolorazione del metodo di Gram. È molto mobile.

È agglutinato attivamente da siero di individuo tifoso.

Conserva per lungo tempo nei mezzi nutrizi inalterata la sua forma ed è ancor vitale dopo due mesi: infatti trapiantato dopo questo tempo, dà sul nuovo terreno rigoglioso sviluppo.

A tutti questi caratteri che lo identificano per il bacillo del tifo, si devono aggiungere, per dare maggior fondamento alla diagnosi, anche le proprietà patogene spiegate su alcuni aninali dal microrganismo in questione.

Esperienze sugli animali.

I. *Col materiale del noma.* — Si inietta sottocute in un coniglio circa un cmc. di emulsione di tessuto gangrenato fatta in brodo sterile. Tre quattro giorni dopo si nota il formarsi di un ascesso nel sito d'iniezione: l'ascesso va man mano aumentando, fino a raggiun-

gere in otto giorni le dimensioni massime, più grosso cioè di un ovo di gallina, e poi gradatamente diminuisce, lasciando sul posto un nodetto consistente.

L'iniezione sottocutanea fatta fra le scapole di 1 cmc. di emulsione di tessuto gangrenato provoca anche in una cavia la produzione, dopo quattro giorni, di un focolaio di suppurazione e l'animale muore in settima giornata, quando il focolaio stesso aveva raggiunto il volume di una nocciuola. Da esso fuoriesce pus denso, di colore spiccatamente giallo e odore molto fetido.

Il tessuto che faceva come da parete alla raccolta marciosa ha un colore tendente al brunastro e passa gradatamente nella parte sana.

Si fa l'esame bacteriologico del pus, lo si coltiva e si coltiva pure il sangue del cuore; si fissano in alcool per l'esame microscopico il tessuto necrosato vicino al sito d'iniezione e i vari organi dell'animale.

Il pus contiene cocchi e bacilli di varie dimensioni, alcuni lunghi e sottili, altri pochi grossi e pure lunghi: predominano però su tutti i microrganismi i bacilli corti a margini arrotondati, colorabili col Ziehl e non resistenti al Gram. Cocchi, bacilli lunghi e bacilli corti si sviluppano in brodo da materiale preso al confine della raccolta marciosa, mentre in agar si sviluppa solo un bacillo coi caratteri morfologici di quello del tifo. Questo stesso bacillo del tifo si sviluppa in cultura pura dal sangue, tanto nel brodo che nell'agar.

Esami microscopici. — Il tessuto necrosato del sito d'iniezione si presenta diverso istologicamente da un comune focolaio di noma. Qui non si nota scomparsa di nuclei, ma la unica modificazione consiste in un'intensa infiltrazione parvicellulare, in mezzo alla quale colla tionina fenica non mi riuscì di colorare nessun microrganismo, e col metodo di Gram soltanto nei punti dove è già avvenuta la disgregazione dei tessuti si mettono in rilievo accumuli di cocchi senza alcun aggruppamento caratteristico, associati a scarsi bacilli fini e piuttosto lunghi. L'infiltrazione parvicellulare comincia nel derma e si approfondisce neí tessuti sottostanti, i nuclei dei globuli bianchi sono spesso atrofici, con sostanza cromatica frammentata o ad accumuli omogeneamente colorati: alcune fibre di muscoli striati presentano frammentate la striatura trasversale e la striatura longitudinale.

Nella milza abbondantissimo è il pigmento ematico, a granuli sparsi o ad accumuli, libero o endocellulare (cellule pigmentifere); numerose sono anche le cosidette cellule globulifere: reperto istologico che sta a indicare una forte distruzione di globuli rossi. Non si colorano microrganismi nè col metodo di Gram, nè col metodo di Nicolle.

Il fegato presenta degenerazione albuminoidea e grosse goccie di grasso nel protoplasma di alcuni elementi epatici. Negativa la ricerca del bacillo del tifo e degli altri microrganismi in generale.

L'esame bacteriologico è pure negativo nel rene, e nei polmoni. L'osservazione istologica mostra negli epiteli dei canalicoli uriniferi alterazioni gravi del protoplasma, che vanno dalla degenerazione albuminoidea alla necrosi e alla disgregazione, non mette in evidenza nel tessuto polmonare alterazioni degne di nota.

II. *Col bacillo del tifo isolato.* — Col bacillo isolato dalle culture del materiale gangrenato si fece iniezione sottocutanea di un cmc. di brodo-cultura in un coniglio e si ebbe produzione di un ascesso e poi guarigione dell'animale, e iniezione di 2 cmc. entro il peritoneo di un altro coniglio e si verificò il giorno seguente paresi e poi paralisi completa degli arti anteriori, e la mattina successiva l'animale fu trovato morto. Reperto necroscopico fu una peritonite fibrinosa-purulenta, reperto culturale del sangue e dell'essudato peritoneale seminati in brodo e in agar il bacillo del tifo puro.

Il bacillo isolato dalla meninge fu iniettato in quantità di 2 cmc. di brodo-cultura entro la cavità peritoneale di un coniglio, e sempre entro il peritoneo in un altro coniglio in quantità di un cmc., dopo essere stato esaltato col passaggio attraverso una cavia. Le due iniezioni rimasero senza effetto.

Nelle cavie col bacillo isolato dal focolaio di noma e dall'essudato meningeo si fecero iniezioni sotto cute e entro la cavità peritoneale.

Di tre cavie iniettate sottocute, sempre in quantità di circa 2 cmc. di brodo-cultura, la

prima restò sana; morirono le altre due, a breve distanza di tempo (24-48 ore) e senza reazione locale, perchè il bacillo fu adoperato dopo esaltamento con passaggio attraverso altre cavie; l'esame bacteriologico del sangue a fresco fu negativo, ma da culture del sangue si sviluppò puro il bacillo del tifo.

Quattro cavie ricevettero iniezioni endoperitoneali; morirono tre con dosi rispettive di cmc. 1 — 3/4 — e 1/2, restò in vita la cavia iniettata con 1/4 di cmc. Reperto necroscopico costante fu peritonite fibrinosa-purulenta, il cui essudato conteneva in gran copia bacilli del tifo, colorabili in preparati per distensione su vetrini e coltivati sempre in brodo e in agar. Anche seminagioni di sangue diedero sempre sviluppo a bacillo del tifo puro.

Fra gli organi di queste cavie (milza, fegato e rene), messi a fissare in alcool assoluto e coloriti colla tionina fenica e col metodo di Gram, è degna di essere menzionata nei riguardi dell'infezione tifosa sperimentale soltanto la milza, in quanto che all'esame microscopico, sebbene non si vedessero microrganismi di nessuna specie, erano abbondantissimi il pigmento ematico libero, le cellule globulifere e le cellule pigmentifere, come si sogliono riscontrare in tale organo nel tifo.

Così resta dimostrato che l'azione patogena del nostro microrganismo sui comuni animali d'esperimento è identica a quella che si descrive per il bacillo di Eberth.

***

Dall'illustrazione di questo caso si possono ritenere dimostrati tre interessanti reperti anatomo-patologici:

I. Una setticemia da bacillo del tifo senza apparenti lesioni intestinali.

II. Una meningite cerebro-spinale a tipo sieroso-purulento da bacillo di Eberth.

III. Noma della guancia sinistra, da cui la specie bacterica isolata in maggior copia è rappresentata dal bacillo del tifo.

Se mettendo a confronto il reperto necroscopico coi dati clinici, volessimo ricostruire il quadro nosologico del C..., dovremmo intanto escludere che l'infezione tifosa sia cominciata colla setticemia, perchè dopo il primo periodo di malattia, il paziente fu apiretico per qualche giorno.

È lecito supporre che il bacillo del tifo siasi probabilmente localizzato per la prima volta nei gangli linfatici mesenterici e nella milza, trovando la sua porta d'ingresso attraverso le pareti intestinali, dando luogo forse a lesioni leggiere, cioè a delle ulceri follicolari piccole, le quali guarirono nel corso di circa quattro settimane.

Attenuatasi poi l'infezione fino alla scomparsa di tutti i fenomeni, e persino della febbre, non si sarebbero distrutti tutti i microrganismi; ma invece bacilli, rimasti forse nella milza o in qualche ganglio linfatico del mesentere, sarebbero passati nel sangue, determinando la setticoemia.

Circolando per l'organismo il bacillo di Eberth si sarebbe localizzato, oltre che nel fegato in grande quantità, come ce lo dimostrò l'esame microscopico, anche nelle meningi, destandovi un tipico processo infiammatorio sieroso-purulento, e nella guancia sinistra, determinando o favorendo l'insorgenza o lo sviluppo del noma.

Non è escluso però che la setticemia secondaria sia avvenuta nel modo seguente:

La ragione per cui il bacillo del tifo abbia potuto conservarsi e moltiplicarsi entro il fegato sta probabilmente nel fatto dimostrato dal prof. Chiari di Praga, che il bacillo di Eberth trova nella bile le condizioni necessarie ad una favorevole conservazione, per un tempo anche molto lungo, 45-50 giorni dopo cessati i sintomi del tifo. Forse le localizzazioni post-tifose sono dovute al passaggio del bacillo di Eberth di nuovo dalla bile nell'intestino, o nel sangue.

Non mi sento autorizzato a decidere se il bacillo del tifo sia stato la causa vera, diretta e specifica della necrosi gangrenosa. Il potere di destare processi suppurativi da parte del bacillo del tifo non desta meraviglia: gli ascessi ed altri focolai suppurativi nel decorso o nella convalescenza di una febbre tifoide sono complicazioni a tutti note e tutt'altro che rare.

Sperimentalmente il Guizzetti (1) con iniezioni sottocutanee di bacillo di Eberth attenuato e a dosi scarse e progressive otteneva ogni volta nelle cavie sul sito di iniezione un ascessolino, e molto spesso una placca di gangrena, e con esperimenti in cui a tale bacillo univa l'azione di altri microrganismi, concludeva che l'infezione tifica favoriva la comparsa della gangrena.

Anche il bacillo isolato dal noma del C..., iniettato sottocute ad un coniglio, produsse un ascesso; con questo non intendo di concludere che il bacillo del tifo sia stata la causa del noma; perchè, specialmente per la presenza dello stafilococco piogene aureo, sembra più prudente il pensare che sia stata la simbiosi dei due microrganismi a produrre il processo morboso, e che siansi associate fors'anche speciali condizioni d'ambiente, che abbiano favorito la distruzione tanto grave dei tessuti. Non è possibile decidere comunque, per mancanza di argomenti sufficienti, se a una delle due varietà, e a quale delle due, si debba la suppurazione o la gangrena fatalmente progressiva.

APPENDICE.

Seconda osservazione di noma.

C... D..., di anni 30, morta il 18 dicembre 1900. Con accurate ricerche si viene a sapere che dopo un parto, che era il quinto, cominciò ad accusare dolore alla mammella destra, la quale si gonfiò ben presto, tanto da rendere necessario l'ingresso in riparto chirurgico dell'Ospedale Civile di Padova. Ivi, diagnosticata una mastite suppurativa a focolai, si procedette alla evacuazione del pus e successivo lavacro il 14 novembre 1900.

Aggravatesi notevolmente le condizioni generali, passò in riparto medico, dove si fece diagnosi di anasarca per idroemia da catarro enterico e pioemia secondaria a mastite suppurativa.

Negli ultimi giorni di degenza, e precisamente sette giorni prima della morte, si presentò un arrossamento accentuato nella mucosa della guancia destra e delle gengive, al quale seguì ben presto tumefazione e leggera dolorabilità.

Erano ostacolati i movimenti di apertura e chiusura della bocca e quindi anche la ma-

(1) Guizzetti. Terza comunicazione sul Noma. Op. cit.

sticazione dei cibi: i denti si erano fatti vacillanti e cominciavano a cadere spontaneamente o in seguito a lieve trazione manuale.

Tre giorni prima della morte si presentò nella mucosa della guancia destra un'escara gangrenosa, della grandezza circa di una moneta da due centesimi e il processo distruttivo ad onta di lavaggi antisettici progredì talmente, interessando buona parte della guancia e la tonsilla destra e in minor grado la tonsilla sinistra, da rendere indubbia la diagnosi di noma.

Dal protocollo di autopsia tolgo i seguenti dati:

Cervello e *meningi* anemici.

Cuore normale.

Polmoni enfisematosi con edema cronico dei lobi inferiori.

Tumore subacuto di *milza*.

Reni anemici, aumentati di consistenza.

Fegato in avanzata degenerazione grassa.

Catarro cronico dello *stomaco* e dell'*intestino*.

Nella *regione mammillare destra* notasi una vasta soluzione di continuo per asportazione di parti molli eseguita dal chirurgo. I bordi di tale soluzione, che ha la grandezza di circa il palmo di una mano, sono infiltrati, induriti e presentano qua e là qualche formazione nodulare.

In corrispondenza della *guancia destra* notasi un affossamento necrotico bruno. Praticate su di esso due incisioni a croce, si scopre l'interno della guancia totalmente necrotizzato, di colore ardesiaco, di odore fecale nauseabondo. La necrosi gangrenosa comprende quasi tutta la guancia destra, cominciando dalla linea mediana del mento fino alla retrobocca, interessando la mucosa e lo strato muscolare e rispettando la cute, tranne che in un punto mediano che, come si disse, si presenta infossato e di color bruno.

I denti della mandibola e del mascellare superiore destro sono caduti in gran parte; rimangono soltanto gli incisivi e gli ultimi molari.

Asportata la faringe colla lingua e le fauci, si nota che la necrosi a destra interessa ancora la tonsilla, parte del palato molle e la porzione superiore della faringe. Si riceve l'impressione che la gangrena siasi iniziata dalla tonsilla, sulla quale, praticando un'incisione trasversale a tutto spessore, si nota l'approfondirsi del processo necrotico, che dà al tessuto sempre un colore bruno-nerastro per oltre un centimetro. Anche la tonsilla sinistra è interessata e si presenta, come la destra, nera poltacea.

Diagnosi necroscopica. — Catarro cronico gastro-enterico. Noma della guancia, del palato molle, della tonsilla di destra e della tonsilla di sinistra.

Il caso doveva essere illustrato dal dottor Bombicci, il quale aveva anche iniziato le ricerche, poi per circostanze impreviste non potendosene occupare, cedette a me il materiale che ancora teneva a sua disposizione, perchè ne facessi oggetto di studio.

Noto anzitutto l'interesse clinico del caso, in quanto che sarebbe il quarto descritto finora di noma in adulto e inoltre, a differenza degli altri tre, verificatosi nell'età media. L'osservazione di Berthez infatti è in un individuo di 72 anni, quella di Boecker di 78 anni e quella recentissima di Reale (1) in donna di 58 anni resa da lunga malattia esauriente (enterite cronica che datava da venti anni) in condizioni di salute molto tristi e perciò poco resistente di fronte agli agenti morbigeni.

(1) REALE. *Un caso di noma in un adulto.* — Policlinico, Sezione pratica, 1903, fasc. 45, pag. 1431. Vedi quivi la citazione dei due casi di BERTHEZ e di BOECKER.

Per quello poi che riguarda lo studio anatomo-patologico, dato l'interesse che assume oggi ogni caso di noma, anche se le indagini bacteriologiche non sono complete, riferisco ora l'esito delle mie osservazioni, tributando al dottor Bombicci vivissimi ringraziamenti per la graditissima offerta.

RICERCHE BACTERIOLOGICHE

Preparati per distensione su vetrini del materiale preso dalla guancia e dalla tonsilla mettono in rilievo i microrganismi più vari: scarsi bacilli assai grossi talvolta disposti a catena, qualche bacillo lungo e fino, in prevalenza bacilli sottili della lunghezza di 3-4 μ, poco colorabili, ad estremità nette, talora lievemente arrotondate, e cocchi senza alcuna caratteristica disposizione.

Culture. — Dalla parete interna della guancia e dalla superficie necrotizzata della tonsilla furono fatte culture in tubi di agar e di gelatina e piastre di gelatina. In queste ultime si svilupparono colonie di aspetto diverso e precisamente:

I. Colonie superficiali; presentavano un punto centrale dal quale si espandeva perifericamente una zona grigiastra translucida, quasi diafana. All'esame microscopico si mostrano costituite di un bacillo corto (2 $^1/_2$–3 μ), ad estremità arrotondate, non resistente al Gram.

II. Colonie profonde di aspetto embricato e a contorno irregolare: constano di un bacillo eguale alle precedenti.

III. Alcune colonie piccole rotonde, a bordo netto, a contenuto omogeneo finamente granuloso, e sono date da un cocco poco colorabile e non resistente al Gram.

IV. Colonie rappresentate da un punto centrale giallastro rotondo, intorno al quale si cominciò a notare un piccolo alone di fluidificazione, che aumentando progressivamente, portò la colonia a dimensioni notevoli, come una moneta da un centesimo; e confluendo poi fra loro le singole colonie, che in tutto saranno state circa una ventina, ne seguì la quasi totale fusione della gelatina (in 12ª giornata), mentre il colore del mezzo da giallo paglierino diventava intensamente verde. Queste colonie erano date da un bacillo, di cui furono studiati alcuni caratteri morfologici e culturali.

Si tratta di un bacillo molto mobile, corto (2-3 μ), che però nei mezzi solidi raggiunge una lunghezza alquanto maggiore (3-4 μ), si colora poco intensamente e all'estremità più che nella parte centrale, non resiste al metodo di Gram.

Nelle culture per infissione in gelatina fonde rapidamente il mezzo e lo colora in verde; nelle infissioni in agar non presenta caratteri speciali, forma soltanto una linea biancastra lungo la via d'innesto, la quale si allarga alquanto alla superficie; sulla patata dà una patina spessa, rilevata, giallastra: la patata poi ai bordi e in profondità si colorisce in verdognolo.

Questi caratteri corrispondono a quelli del *bacillus fluorescens liquefaciens*, che tanto spesso si rinviene dove si inizia la putrefazione.

Mancano pur troppo le proprietà culturali degli altri microrganismi cresciuti nella piastra, onde non sarà più possibile decidere quale importanza essi abbiano avuto nell'insorgenza o nello sviluppo della necrosi gangrenosa.

INOCULAZIONE NEGLI ANIMALI.

Un brandello di tessuto necrotico della guancia venne introdotto sotto cute ad un coniglio, che morì dopo 12 giorni, presentando un esteso focolaio purulento in corrispondenza del sito d'innesto.

ESAME MICROSCOPICO DEI TESSUTI NECROSATI.

Della guancia e della tonsilla vennero fissati piccoli pezzetti in soluzione satura di sublimato, in liquido di Zenker e in alcool, e le sezioni poi furono colorate coll'ematossilina, col carmino allume e picronigrosina, e per mettere in evidenza i microrganismi, col metodo di Nicolle (tionina fenica), col bleu di metilene, col Weigert e col Gram.

Guancia destra. Esame istologico. — La zona necrosata si presenta in generale come blocchi di detriti granulosi, in mezzo ai quali mancano completamente i nuclei e si vedono ancora delle gettate di fibre connettivali e qualche vaso sanguigno contenente nell'interno alcuni globuli rossi, ma la cui parete è costituita soltanto da una trama disposta circolarmente di tessuto fibroso senza residuo alcuno di nuclei. Le fibre muscolari in mezzo al tessuto gangrenato si riconoscono unicamente per la loro forma grossolana, essendo scomparsa ogni traccia di striatura.

Si passa bruscamente dal tessuto malato al sano, e nella zona di confine è assai modica l'infiltrazione parvicellulare: neppure nei primi nuclei che si incontrano andando verso la parte ancor vitale, è dato di vedere notevoli alterazioni nella quantità o nella disposizione della sostanza cromatica.

Il metodo di Weigert non mette in nessun punto in evidenza un reticolo o filamenti sparsi di fibrina, i vasi sanguigni fuori del focolaio necrotico non mostrano modificazioni degne di nota e sono generalmente pieni di sangue.

In questo caso dunque abbiamo il reperto istologico caratteristico del noma, cioè mortificazione acuta di una parte, con moderata reazione del tessuto che la circonda.

Esame bacteriologico. — Col meto di Nicolle e con quello di Gram si vede che nella parte della guancia a necrosi più avanzata esistono abbondantissimi cocchi, sparsi o disposti ad accumuli, e in mezzo ad essi dei bacilli che avvicinandosi al tessuto sano vanno gradatamente prendendo il sopravvento. Ne viene che nella zona di confine sono abbondantissimi e quasi in cultura pura questi bacilli, che si intromettono anche, sempre però in quantità scarsa e senza approfondirsi troppo, fra le gettate di connettivo del territorio sano. Si tratta di bacilli corti (μ 1 $^1/_2$–2), sottili, generalmente diritti o lievemente ricurvi, ad estremità talora appuntite, per lo più isolati, di rado uniti a due a due nel senso della lunghezza, o allineati a più articoli a mo' di catenella. Sebbene abbondanti nella zona di confine, non riproducono qui la disposizione descritta da tanti autori nel noma, di una vera parete divisoria fra tessuto necrosato e tessuto sano, inquantochè vi sono dei tratti di confine in cui questa specie di barriera è interrotta.

Il confronto dello stesso punto in due sezioni dimostra essere molto più numerosi i bacilli colorati col Nicolle che quelli col Gram: coll'ultimo metodo inoltre la tinta violetta è assunta con tonalità varia dai bacilli; in certe zone il microrganismo in questione si presenta più lungo e spezzettato, colle estremità arrotondate o rigonfiate a clava.

Comunque, questo bacillo per il carattere di resistere al Gram si differenzia dal così detto bacillo del confine.

Esame microscopico in corrispondenza della tonsilla. — Sono vaste sezioni comprendenti parte di tonsilla, ghiandole sul tipo delle salivari e muscoli striati.

Il reperto istologico è sempre necrosi completa di una zona di tessuto con totale scomparsa di nuclei e quasi nulla l'infiltrazione parvicellulare o gli altri fatti reattivi intorno alla parte morta.

Per estesissimi tratti del preparato, fra la zona ove maggiormente avanzata è la necrosi da una parte, e gli acini ghiandolari o i fasci muscolari dall'altra, col metodo di Weigert si mette in evidenza un fittissimo intreccio di fibrina, in mezzo alla quale sono impigliati globuli bianchi.

L'esame bacteriologico dà anche qui, come nella guancia, il reperto di bacilli e di cocchi, questi specialmente numerosi in mezzo ai detriti del tessnto maggiormente necro-

sato; ammassi granulosi di tali detriti sono talora circondati tutto all'intorno come da un orlo, costituito tutto di microrganismi e in prevalenza cocchi.

Nel tessuto pur necrosato che maggiormente si avvicina alla parte ancora viva, nei primissimi tratti del tessuto vivo stesso e in mezzo all'intreccio della fibrina, prevalgono invece i bacilli, e questi in maggior copia nei preparati allestiti col Nicolle, col Weigert e col bleu di metilene; più rari, colorati meno intensamente dei cocchi, talora persino in azzurro pallido pallido, nei preparati alla Gram.

Vario è l'aspetto di questo bacillo, di cui può dirsi che costante si mantiene solo lo spessore; la lunghezza oscilla da quella osservata generalmente nei bacilli della guancia (μ 1 $^1/_2$–2) a una lunghezza tre quattro volte maggiore. In complesso predomina qui un tipo di bacillo più lungo di quello della guancia (μ 3–5), che col Weigert e col Gram spesso non apparisce uniformemente colorato, ma invece spezzettato, e con una o tutte due le estremità rigonfiate.

In qualche tratto è notevole la presenza di filamenti lunghi, diritti o appena incurvati, che hanno tutto l'aspetto di bacilli o serie di bacilli, sempre spezzettati.

I gradi di passaggio, che è dato di osservare, mi fanno ritenere probabile che queste varie forme appartengano a uno stesso bacillo e che esso possa identificarsi con quello della guancia.

I dati morfologici descritti potrebbero deporre per il bacillo della difterite; ma l'assenza del confronto con altre ricerche bacteriologiche impone il massimo riservo e non permette di diagnosticare il microparassita.

Lo studio di questo caso, fatto principalmente per la ricerca ora tanto consigliata delle forme bacteriche nella parte che sta fra tessuto malato e tessuto sano, si riassume così:

I. Non esiste in nessuna parte del tessuto gangrenato forma alcuna di spirilli o di funghi.

II. Le forme bacteriche colorate in grembo al tessuto gangrenato sono due: un cocco che predomina ove più avanzata è la necrosi, e un bacillo abbondantissimo verso il tessuto sano, in mezzo al quale si infiltra senza molto approfondirsi.

Padova, settembre 1903.

III.

LABORATORIO DI MICROGRAFIA E BATTERIOLOGIA DELLA SANITÀ PUBBLICA
Diretto dal prof. B. GOSIO

Sulla proprietà del b. piocianeo di simulare l'orchite morvosa nelle cavie

del dott. L. BARUCHELLO
maggiore veterinario, libero docente nella R. Università di Roma.

Nel febbraio del 1903, ebbi occasione di osservare un giovane cavallo affetto da *farcino criptococcico* (linfangite epizootica). La malattia si era iniziata con una piccola piaga al pastorale sinistro posteriore, ma ben presto assunse, malgrado le profonde demolizioni e cauterizzazioni eseguite, una enorme estensione lungo i linfatici della gamba, della coscia, fino ai gangli inguinali.

Il processo si dimostrò ribelle ad ogni cura, ed il cavallo venne abbattuto. All'autopsia si riscontrarono le sole lesioni del *farcino criptococcico*; gli organi interni erano perfettamente sani. Fu esportato un ascesso con le sue pareti e spedito in laboratorio.

L'esame microscopico a fresco del pus che si conteneva nell'ascesso, fece rilevare che esso era una cultura ricchissima di *cryptococcus farciminosus*; con preparati colorati si vedevano misti ai criptococchi numerosi schizomiceti (cocchi e bacilli).

Ho un'altra volta dimostrato che nel farcino criptococcico si può facilmente osservare il concorso di infezioni miste, specialmente per opera dei comuni piogeni (1). Data la grave forma clinicamente osservata, mi parve interessante studiare se essa potesse mettersi in rapporto con la speciale virulenza dei germi che accompagnavano il processo morboso, e all'uopo ho creduto di eseguire, col materiale che avevo a mia disposizione, qualche ricerca.

Iniezione del materiale purisimile proveniente dal cavallo abbattuto per farcino criptococcico nel peritoneo delle cavie. — Ho in tal modo inoculato una cavia maschio ed una cavia femmina. Al terzo giorno, la cavia maschio aveva la regione testicolare fortemente tumefatta, lo scroto teso, arrossito, i testicoli aderenti, non spostabili. Morì al settimo giorno. Credevo con ciò di avere gli elementi per una diagnosi di morva, ma dovetti ben presto ricredermi. La cavia femmina dimagrò, ma gradatamente si rimise.

All'autopsia della cavia morta, riscontrai le note anatomo-patologiche della peritonite; la vaginale poi è ispessita e aderente ai testicoli per mezzo di un materiale purisimile concreto; i testicoli congestionati; nell'epididimo e nel didimo, in vicinanza dell'epididimo, si osservano alcuni punti emorragici. All'esame microscopico dell'essudato contenuto nella vaginale, con preparati a fresco e colorati, si vedono numerosissimi piccoli bacilli.

Prove culturali. - Le culture eseguite coll'essudato contenuto nella vaginale della cavia morta, hanno dato luogo allo sviluppo soltanto di un microrganismo, che produceva nel terreno di cultura un intenso color verde fluorescente.

Lo stesso microrganismo ho potuto isolare da culture a piatto, eseguite direttamente *con pus proveniente dal cavallo abbattuto,* nelle quali predominava, con colonie giallo-verdastre, tondeggianti, a margine liscio.

Esso aveva attratto vivamente la mia attenzione, per la proprietà, che mi sembrò avesse rivelata, di produrre nella cavia maschio una vaginalite, che, all'aspetto, presentava i caratteri di quella morvosa.

È un piccolo batterio, lungo da 1.4-1.6 μ. È mobile, colorandolo col metodo Nicolle e Morax, si mette in evidenza che è fornito di un solo filamento cigliare. Si colora bene con tutti i colori di anilina; non resiste al metodo di Gram.

Cresce bene su tutti i terreni nutritivi, anche alla temperatura dell'ambiente, anche nei mezzi anaerobici. In *gelatina a piastre* si ottengono colonie giallo-verdastre, infossate, rotonde od espanse, fluidificanti, che conferiscono al terreno di cultura un bel colorito verde fluorescente; in *gelatina per infissione*, fluidificazione a calza, poi a cilindro e colorito verde; *su agar* a becco di clarino, patina grigio-verdastra e il terreno colorato in verde, con gradazione al verde bruno, nei punti più vicini alle colonie; *sulle patate*, patina giallo-verdognola, poi brunastra e nelle vecchie culture bruna color cioccolata; *in brodo*, intorbidamento e colorito verde più o meno intenso, velo sottile biancastro alla superficie, che si rompe e va in fondo agitando la provetta; *nel latte*, coagulazione lenta, si osservano traccie di verde nei coaguli, alcalinizzando con ammoniaca, il latte assume un colorito azzurro carico. Questi caratteri morfologici e culturali corrispondono a quelli ben noti del *b. piocianeo.*

Anche le proprietà biologiche erano quelle di tale specie batterica.

Trattando le culture in brodo peptonato, prima con ammoniaca e quindi con cloroformio, questo si tingeva di un bel colorito azzurro; agitando il cloroformio filtrato, con una soluzione allungata di acido solforico, il pigmento azzurro si separava dal cloroformio e rimaneva nella soluzione acida allo stato di combinazione rossa, e ridiveniva azzurro neutralizzando con potassa od ammoniaca.

Riprendendo il pigmento nuovamente con cloroformio e facendolo evaporare, si otteneva la *piocianina* pura, in piccoli cristalli bleu-carico, color indaco. Nel brodo delle culture, interamente prive di cloroformio, rimaneva ben evidente la *batteriofluorescina*, il pigmento fluorescente verde, non solubile in cloroformio, che si rendeva più evidente coll'aggiunta di un alcali.

Nella serie di ricerche ho constatato che il nostro bacillo piocianeo non appartiene alla varietà melanogena di Gessard (2), che, oltre ai pigmenti, esso produce i vari enzimi che gli sono proprii, ossia un enzima proteolitico, un enzima coagulante il latte, un enzima diastasico, un enzima inversivo, un enzima batteriolitico.

Le culture recenti mandavano spiccatamente un odore aromatico, che ricordava quello dei fiori di tiglio.

Proprietà patogene. - Inoculazione sottocutanea nel cavallo. — Si inietta sotto la pelle dell'avambraccio sinistro di un cavallo, mezzo cen-

timetro cubo di una cultura in brodo. Il giorno dopo, si osserva nel punto di innesto una tumefazione larga, tanto da interessare quasi tutta la periferia dell'arto, estesa longitudinalmente circa venti centimetri, calda, dolentissima. Nei giorni seguenti la tumefazione si estende ancora, ma poi rimane stazionaria, per decrescere quindi gradatamente. Nel centro si forma un piccolo ascesso, dal quale si estrae pus misto a sangue. La temperatura solo nel primo giorno arrivò a 39, poi fu normale. Il cavallo, 12 giorni dopo l'iniezione, era guarito perfettamente.

Col pus proveniente dall'ascesso, si sono eseguite culture, nelle quali si sviluppò il bacillo piocianeo.

Inoculazioni sottocutanee nel coniglio. — Anche in forte quantità (1 cc. di cultura e più), produceva una tumefazione larga, pastosa, che si risolveva con un ascesso. Analogamente si comportava se l'inoculazione era praticata alle orecchie: ossia si manifestava una chiazza rossa, tumefatta, dolente, che nel centro si necrosava e cicatrizzava lentamente.

Inoculazione sottocutanea nelle cavie. — Se si inoculava circa un centimetro cubo di cultura recente in brodo sotto la pelle della cavia, questa moriva più o meno rapidamente. Resisteva a mezzo centimetro cubo di cultura; al punto d'innesto si formava una tumefazione pastosa, che si apriva al centro spontaneamente e dava esito ad un po' di pus.

Devo osservare che in nessuna delle iniezioni sottocutanee fatte alla cavia maschio, poterono ottenersi fenomeni evidenti a carico del testicolo.

Inoculazioni nel peritoneo delle cavie. — Data la proprietà speciale del bacillo piocianeo da me studiato, di produrre la vaginalite, se inoculato nel peritoneo delle cavie maschio, è naturale che io rivolgessi specialmente su questo fenomeno le ricerche, con numerose prove di iniezioni nel peritoneo, di culture in brodo, o di patine stemperate in brodo o in acqua con cloruro di sodio.

La vaginalite si verificava tutte le volte che non avveniva, per la quantità del materiale inoculato, o per la virulenza straordinariamente esaltata del germe, la morte rapida per peritonite acuta o per setticemia, prima che si potessero formare localizzazioni testicolari. Qualche volta, inoculando vecchie culture molto attenuate, o piccole dosi di culture recenti assai diluite, gli animali non ebbero vaginalite, ma neppure dimostrarono disturbi generali o a carico del peritoneo.

Occorreva quindi, per produrre la vaginalite, una giusta misura nella dose del materiale inoculato, in proporzione della sua virulenza, tenendo anche conto del peso dell'animale; poichè sembrò che i più bei casi di vaginalite si verificassero nelle cavie adulte, con testicoli bene sviluppati, che avevano già funzionato.

La vaginalite non aveva tutte le volte la medesima intensità. In taluni casi presentava una assoluta somiglianza col processo che si determina colle inoculazioni endoperitoneali del b. morvoso. Nel secondo o terzo giorno, la regione testicolare diveniva sede di un'intensa tumefazione; lo scroto era rosso violaceo, teso, aderente al tessuto sottostante; i testicoli ingrossati, non più mobili, formavano un corpo solo coi loro involucri, e non si potevano respingere nell'addome. Gli animali morivano nello spazio di 4-5-6 giorni, oppure (e qui sta la principale differenza in confronto della vaginalite morvosa) il processo gradatamente si risolveva, in un periodo di circa quindici giorni, rimanendo per solito nel testicolo qualche punto indurito e aderenze nella vaginale, lesioni residuali che duravano a lungo.

Negli animali morti, le lesioni ai testicoli non si differenziavano molto da quelle morvose. Però non ho mai osservato esulcerazioni, come avviene spesso nel processo morvoso. Si aveva intensissima infiammazione della guaina vaginale; le due sierose strettamente adese per mezzo di un essudato denso purulento; nel testicolo spesso si notavano punti congestivi ed emorragici.

In altri casi (e ciò dipendeva forse dalla minor gravità del processo peritoneale, per una diminuita attività del virus, o per una maggiore resistenza individuale) la vaginalite non era così intensa. La tumefazione e l'arrossimento dello scroto erano meno notevoli; si sentivano però i testicoli ingrossati ed induriti, non più mobili, ma fissi coi loro involucri. Questi casi finivano quasi sempre colla guarigione.

Ho constatato che la vaginalite era dovuta esclusivamente al *b. piocianeo* coi ripetuti esami microscopici e culture eseguite cogli essudati della vaginale presi dalle cavie morte e vive.

Il bacillo piocianeo che isolai dal cavallo, quando cominciai ad inocularlo nelle cavie, era certamente attenuato per questi animali, che potevano resistere a dosi di culture rilevanti (mezzo cmc. circa). Ma poichè le culture si rinnovavano continuamente, riprendendo il materiale dalle cavie morte in seguito alle inoculazioni, è avvenuto che il germe, per i continui passaggi da cavia a cavia, era andato in tal modo esaltandosi, che le uccideva in piccole dosi anche dopo 10-12 ore. Allora riusciva difficile, con tali culture, provocare la vaginalite; tuttavia ho potuto ancora avere il fenomeno usandole in tenue quantità (una sola volta), o meglio lasciandole attenuare coll'invecchiamento.

Trascrivo dal mio protocollo una casistica sperimentale, da cui si può rilevare la facilità di determinare la vaginalite piocianica.

CAVIA numero	Data della inoculazione	Quantità di cultura di piocianeo inoculata — cmc.	Risultato	Esito finale
1 . . .	10 maggio 1903	$^{2}/_{3}$	Vaginalite intensa	Morta dopo 5 giorni.
2 . . .	10 » »	$^{3}/_{4}$	Id.	Guarita dopo 15 giorni.
3 . . .	2 giugno »	$^{1}/_{2}$	Id.	Id.
4 . . .	2 » »	$^{1}/_{2}$	Id.	Morta dopo 4 giorni.
5 . . .	10 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite	Guarita dopo 12 giorni.
6 . . .	17 » »	1	..	Morta nella notte.
7 . . .	20 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite	Morta dopo 4 giorni.
8 . . .	22 » »	$^{1}/_{2}$	Id.	Guarita dopo 15 giorni.
9 . . .	24 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite intensa	Id.
10 . . .	24 » »	$^{1}/_{2}$	Id.	Guarita dopo 17 giorni.
11 . . .	27 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite	Guarita dopo 7 giorni.
12 . . .	27 » »	$^{1}/_{2}$	Id.	Guarita dopo 12 giorni.
13 . . .	1 luglio »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite intensa	Guarita dopo 15 giorni.
14 . . .	10 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite	Guarita dopo 8 giorni.
15 . . .	20 » »	$^{1}/_{2}$	Vaginalite intensa	Morta dopo 4 giorni.
16 . . .	20 » »	$^{1}/_{2}$	Id.	Morta dopo 3 giorni.
17 . . .	24 » »	$^{1}/_{2}$	..	Morta nella notte.
18 . . .	24 » »	$^{1}/_{2}$	..	Id.
19 . . .	26 » »	$^{1}/_{2}$	..	Id
20 . . .	26 » »	$^{1}/_{2}$	..	Id.
21 . . .	1 agosto »	$^{1}/_{4}$	..	Id.
22 . . .	6 » »	$^{1}/_{4}$	..	Id.
23 . . .	6 » »	$^{1}/_{4}$	..	Id.
24 . . .	7 » »	$^{1}/_{4}$	..	Id.
25 . . .	9 » »	$^{2}/_{10}$	Vaginalite	Guarita dopo 15 giorni.
26 . . .	10 » »	$^{1}/_{10}$	..	Nessun fenomeno morboso speciale.
27 . . .	20 ottobre »	$^{1}/_{2}$ di una vecchia cultura	Vaginalite intensa	Guarita dopo 16 giorni.
28 . . .	2 novembre »	$^{1}/_{4}$ di vecchia cultura	..	Nessun fenomeno morboso speciale.
29 . . .	7 » »	$^{1}/_{2}$ di vecchia cultura	..	Id.
30 . . .	20 gennaio 1904	$^{1}/_{2}$ di cultura recente ricavata da vecchia cultura	..	Id.
31 . . .	6 febbraio »	»	..	Id.

Iniezioni nel peritoneo delle cavie di culture di altre varietà di b. piocianeo. — A questo punto ci siamo domandato se la forma di vaginalite, che si provocava nelle cavie, era dovuta ad una speciale attitudine della varietà di piocianeo da me isolato, o piuttosto non si trattava di una proprietà del *b. piocianeo* in genere. Per quante indagini bibliografiche io abbia fatte, non mi è risultato che una tale proprietà, per questa specie bacterica, sia stata fino ad ora ancor rilevata.

Il rispondere al suddetto quesito era della massima importanza, perchè da esso dipendeva il decidere, se della vaginalite piocianica si debba parlare come di una legge ovvia a verificarsi con tutte le conseguenze pratiche, ovvero solo di una eventualità, che abbia soltanto un interesse scientifico; all'uopo ripetei gli esperimenti con un altro *b. piocianeo*, esistente in questo laboratorio. Lo inoculai sistematicamente nel peritoneo delle cavie e si dimostrò subito virulentissimo; poche goccie di culture in brodo uccidevano le cavie in meno di 12 ore. Talvolta, invece di usare le culture in brodo, emulsionavo la patina di una cultura recente su agar, in 10 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio, o in brodo, e il liquido ottenuto, inoculato nel peritoneo delle cavie, le uccideva ordinariamente nella dose di 3-4 decimi di cmc.

Durante la serie di queste esperienze, ho fatto le seguenti osservazioni:

1° Nelle cavie maschio, che morivano in breve tempo, si notavano spesso all'autopsia le alterazioni di una peritonite acutissima; prolungando il taglio delle pareti addominali, in modo da comprendere la vaginale, ho osservato che i fatti flogistici si estendevano senza interruzione dal peritoneo alla vaginale, fra i foglietti della quale era raccolta una certa quantità di essudato, di aspetto purisimile. Fatte culture con questo essudato, si otteneva il *b. piocianeo* puro.

2° Nelle cavie, nelle quali si riusciva a provocare colla iniezione del piocianeo una peritonite subacuta o cronica, si avevano di solito fatti morbosi a carico della regione testicolare. O si trattava di notevole tumefazione dei testicoli, colla pelle dello scroto tesa, rossa, lucente, molto somigliante alla vaginalite morvosa; o, in altri casi, i testicoli ingrossavano un po' meno, ma si indurivano, si deformavano, rimanendo fissi alla vaginale, notevolmente ispessita.

Ho ottenuto il fenomeno della vaginalite quasi con sicurezza, usando il seguente procedimento: si inietta nel peritoneo della cavia maschio una dose molto piccola di cultura (un decimo circa di cmc. della emulsione di patina sovraccennata, allungata con acqua o brodo). Il più delle volte si hanno lievi disturbi che svaniscono in breve tempo, senza dar luogo a fatti speciali. Dopo alcuni giorni, approfittavo della relativa immunità conferita, per inoculare una fortissima dose: un cmc. della emulsione. Così non si produceva più la morte della cavia, ma si provocava una peritonite, che presto si rivelava colla vaginalite.

Seguendo questo metodo della vaccinazione e successiva iniezione di

forte dose di cultura virulenta, ho prodotto ugualmente la vaginalite adoperando un terzo *b. piocianeo*, favoritomi dall'Istituto d'igiene della R. Università di Roma.

Avendo ottenuto quindi i medesimi risultati usando tre razze diverse del *b. piocianeo* di diversissima provenienza, sono inclinato a ritenere che il fenomeno studiato sia dovuto ad un comportamento generico, nel peritoneo della cavia, di questa specie batterica, cioè alla proprietà di invadere la sierosa peritoneale, estendentesi anche alla tunica vaginale, il che è specialmente realizzabile nelle cavie, per la particolare loro conformazione dell'anello inguinale.

Giunto nella vaginale, il *b. piocianeo* sembra che trovi un terreno molto favorevole, perchè vi si sviluppa rigogliosamente provocando l' intenso processo infiammatorio che abbiamo descritto.

CONSIDERAZIONI. — Uno dei metodi più diffusi per istabilire sperimentalmente la diagnosi della morva, è quello segnalato da Strauss (3), che consiste nello stemperare in acqua bollita il prodotto sospetto (pus, scolo nasale, succo ghiandolare, ecc.), ed iniettarne qualche goccia nella cavità peritoneale della cavia maschio. Se al terzo o quarto giorno è ben manifesta l'orchite, si può conchiudere per una diagnosi di morva.

Siccome l'inoculazione nel peritoneo di materiali impuri, come lo scolo nasale di un cavallo, spesso produce, per gli svariatissimi germi che vi si contengono, una peritonite acuta od una setticemia, che uccidono l'animale in poche ore, prima che l'eventuale bacillo della morva abbia avuto il tempo di rivelarsi colla vaginalite, v'è chi consiglia, non avendo altro materiale a propria disposizione, di inoculare varie cavie, con getto nasale, raccolto dal cavallo sospetto in diverse ore della giornata, e possibilmente che non siasi soffermato sulle narici.

Oltre al suddetto grave inconveniente, gli ulteriori studi hanno dimostrato che il metodo di Strauss, quantunque di notevole importanza, non è di un valore diagnostico assoluto, poichè alcuni altri microrganismi hanno la stessa proprietà di quella della morva, di indurre la vaginalite, se inoculati nel peritoneo della cavia maschio.

Nocard (4), nel 1892, studiò una linfoangioite ulcerosa pseudomorvosa, sostenuta da un bacillo facile a distinguersi da quello della morva, per l'aspetto delle culture, e perchè si colora benissimo col Gram. Il pus di questa linfoangioite, inoculato nel peritoneo della cavia maschio, provoca una vaginalite infiammatoria. Si può anche avere il fenomeno colla inoculazione delle culture, ma è necessario usarne una quantità minima, altrimenti l'animale muore in 24, 36, 48 ore, senza che la regione testicolare abbia presentato alcuna alterazione.

Nel 1895, il dott. Kutscher (5) dell'Istituto d'igiene dell'Università di Giessen, dallo scolo nasale di un cavallo morvoso isolò un bacillo, differenziabile da quello della morva, che si colorava col metodo del Gram,

e che produceva nella cavia maschio una vaginalite molto simile a quella morvosa. Nello stesso anno Hallopeau e Bureau hanno ottenuto la vaginalite nelle cavie, iniettando loro nel peritoneo pus raccolto da un uomo affetto da micosi fungoide (6).

A queste osservazioni, che sono già nel dominio della scienza, si aggiunge ora la mia, che sembrami abbia una particolare importanza, se si tien conto della grande diffusione del bacillo piocianeo.

Spesso deve trovarsi nei materiali sospetti di morva, che si inoculano, a scopo diagnostico, nelle cavie col metodo di Strauss. Forse molte volte provocherà una peritonite, mortale in poche ore; in altri casi, essendo in tenue quantità, non potrà affermarsi sugli altri microrganismi; ma se avviene che egli riesca a produrre una peritonite, che abbia il decorso di qualche giorno, si manifesterà una vaginalite, molto simile a quella morvosa.

Non credo che dei germi che sono comunemente associati al *cryptococcus*, il bacillo piocianeo sia il più frequente, tuttavia abbiamo visto che si può rinvenire, come nel caso clinico riferito e come spesso avviene in questa malattia, quando esistano piaghe suppuranti.

Il farcino criptococcico del cavallo clinicamente può essere confuso col farcino morvoso, specialmente se le lesioni iniziali, per sepsi o per demolizioni chirurgiche, hanno perduto il loro caratteristico aspetto, e la diagnosi differenziale ha molta importanza, perchè, mentre la morva è ritenuta nella pratica incurabile, per il farcino criptococcico, è invece quasi sempre probabile la guarigione.

Ora, data la possibilità che nel pus del farcino criptococcico, o in piaghe suppuranti da linfoangioiti del cavallo, di qualsiasi natura, ed anche nello scolo nasale, esista il *b. piocianeo*, ne consegue l'ammonimento pratico, che occorre molta circospezione, nel giudicare i risultati del metodo Strauss.

E poichè le culture sulle patate, per la semplicità della tecnica, sono spesso usate nella pratica, per la ricerca o conferma diagnostica del bacillo della morva, si dovrà tenere anche conto che le culture del *b. piocianeo* possono di regola produrre sulla patata una patina color giallo-scuro, fino al bruniccio, non molto dissimile da quella che può dare la morva; quindi a maggior ragione è possibile l'equivoco. Ed ora che alla possibilità di un tale equivoco ho richiamato l'attenzione, è presso che superfluo ricordare il mezzo di evitarlo.

Una buona garanzia contro siffatti errori è data dal metodo di inoculare tre cavie maschio, una per scarificazione, una sotto la cute, ed una nel peritoneo (7). Se quest'ultima presenta al 2° o 3° giorno la vaginalite, identificheremo ad ogni modo batteriologicamente il microorganismo che si è localizzato nella vaginale, tenendo conto delle eventuali pseudo-affezioni testicolari; ma se muore, come spesso avviene, nelle 24 ore, per peritonite da sepsi, avremo l'esito dell'inoculazione nelle due

cavie superstiti. In esse, dopo 8, 10, 12 giorni, oltre ad ascessi morvosi nel punto d'innesto, lesioni dei gangli, ecc., si manifesterà non di rado la vaginalite morvosa.

E la vaginalite in tal modo ottenuta avvalora la fiducia diagnostica, perchè, come vedemmo più sopra, in ciò consiste la grande differenza del modo di comportarsi del bacillo della morva, in confronto dei microorganismi capaci di simulare la vaginalite morvosa: che il primo, anche inoculato sotto la cute, tende a localizzarsi al testicolo, come ad un sito di elezione, mentre gli altri arrivano alla vaginale, solo dal peritoneo.

Di fronte alla necessità di una rapida conoscenza del male, sembrami poi anche raccomandabile la pratica della siero-diagnosi: si tratta di metodi semplici di ricerca, che possono essere alla portata di ogni più piccolo laboratorio (8).

In certi casi la siero-diagnosi potrà essere di preziosissimo aiuto: come ad esempio, quando tutte le cavie inoculate, anche sotto la cute, per essere i prodotti molto settici, soccombono; o nei casi, e ciò succede frequentemente, in cui il cavallo, essendo febbricitante, non è possibile usare per la diagnosi la malleina, la quale è poi anche incriminata di dar luogo ad errori.

CONCLUSIONI.

1. L'infezione piocianica può nella cavia maschio accompagnarsi con una vera e propria periorchite, che mentisce quella morvosa.

2. Tale periorchite si produce allorchè si provoca un lento processo infiammatorio a carico del peritoneo a mezzo di varietà attenuate di bacillo piocianeo, o ancora, ma più difficilmente, di minime dosi di culture virulente dello stesso germe. Forti dosi di culture virulente conducono per solito allo stesso effetto, quando le cavie vennero in precedenza vaccinate.

3. L'equivoco diagnostico a cui può dar luogo la vaginalite piocianica è reso più facile e più grave:

a) dalla relativa diffusione del *b. piocianeo* nei processi suppurativi ed ulcerativi in genere;

b) dalla proprietà che esso manifesta di formare sulla patata, zooglee di color giallo-scuro, che possono mentire la patina morvosa.

4. A parte i caratteri morfologici e biologici inerenti ai due germi specifici ed alle note istologiche, dalle quali risulta che nel processo piocianico più presto viene interessato il parenchima testicolare, che non nel morvoso, la periorchite piocianica si distingue praticamente da quella morvosa:

a) per la facile tendenza a risolversi;

b) perchè non dà luogo ad esulcerazioni;

c) perchè non si produce coll'innesto sottocutaneo.

BIBLIOGRAFIA.

1. BARUCHELLO. *Le infezioni miste nel farcino criptococcico.* Il nuovo Ercolani, 1898. — *Sul farcino criptococcico (saccaromicosi degli equini). Contributo allo studio dei blastomiceti patogeni.* Torino, C. Giorgis, 1898.
2. GESSARD. *Sur la function fluorescigène des microbes.* Annales de l'Institut Pasteur, année 1892, n. 5. — *Variété mélanogène du bacille pyocyanique.* Id., 1901, n. 11. — *Races du bacille pyocyanique.* Id., 1891, pag. 65.
3. STRAUSS. *Sur un moyen de diagnostic rapide de la morve.* Arch. de méd. expérim. et d'anatom. patholog., année 1889, n. 3.
4. NOCARD. *Sur une lymphangite ulcéreuse simulant le farcin morveux chez le cheval.* Annales de l'Institut Pasteur, année 1896, n. 11.
5. KUTSCHER. *Zur Rotzdiagnose.* Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankeiten, 1896, pag. 156.
6. HALLOPEAU e BUREAU. *Sur un cas de mycosis fungoïde.* Annales de dermatologie, 1896.
7. NOCARD. *Moyens de diagnostic rapide de la morve du cheval.* Recueil de méd. vétér., 1889, p. 642.
8. JENSEN. *Om Serum-Agglutinationen som diagnostik Middel ved Snive.* Maanedestkrift for Dirlaeger, 1901, p. 81. — RABIEAUX. *Contribution au siero-diagnostic de la morve.* Journal de méd. vétér., 1902, pag. 463.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R, UNIVERSITÀ DI PISA

Sopra il modo di comportarsi della pressione arteriosa in rapporto a spandimenti idropici da varie cause

per il dott. AGOSTINO BRUNO, assistente.

Un fatto che mi è sembrato degno di studio, si è il modo di comportarsi della pressione del sangue nelle varie forme di asciti, a seconda la maggiore o minore quantità di contenuto liquido nella cavità addominale; e le sue variazioni avanti e dopo la paracentesi.

Questo lavoro è una conseguenza dell'altro in rapporto allo assorbimento del peritoneo.

In parte, sopra questo argomento, sono state fatte anteriormente delle ricerche da Gilbert e Garnier e dal Benvenuti in questa stessa clinica.

Gilbert e Garnier avevano basate le loro ricerche sopra i risultati delle esperienze di Ludwig e Thiery, i quali avevano osservato un notevole abbassamento della pressione arteriosa dopo la legatura della porta ed un consecutivo inalzamento quando la legatura della porta fosse stata tolta. Le ricerche di Gilbert e Garnier furono praticate sopra individui affetti da cirrosi del fegato con ascite, ed all'esame di molti di questi individui riscontrarono una pressione arteriosa inferiore alla normale, e cioè invece di cm. 18 di mercurio sarebbe ridotta ad oscillare fra gli 11 e i 14. Allorchè

poi in questi individui veniva praticata la paracentesi, estraendosi completamente tutta la quantità di liquido contenuto nell'addome allora si verificava un più accentuato abbassamento di pressione sino a raggiungere i 10 e i 9 cmc.

Lo scopo delle mie ricerche è stato di constatare se il modo di condursi della pressione arteriosa avanti e dopo la paracentesi potesse dare dei criterii utili in casi di diagnosi dubbie.

Riferisco i risultati ottenuti.

F. S., d'anni 50. *Diagnosi:* cirrosi epatica.
Pressione del sangue media: cm. 16.
Avanti la paracentesi, con ascite considerevolissima, circonferenza ombelicale circolare cm. 114, la pressione era mm. 155.
Subito dopo la paracentesi, mm. 139.
Un'ora dopo, mm. 145.
Due ore dopo, mm. 138.
Sei ore dopo, mm. 140.
Diciassette ore dopo, mm. 138.
Diciotto ore dopo, mm. 142.
Quarantadue ore dopo, mm. 142.
Sessantasei ore dopo, mm. 148.
Praticata nuovamente la ricerca alcun tempo dopo, quando già era stato nuovamente tolto il liquido, io ebbi questo risultato:
10 febbraio. Ventre molto teso; con grande quantità di liquido: però lo stato del malato è soddisfacente.
Pressione del sangue mm. 166.
11 febbraio. Si pratica la paracentesi.
Pressione del sangue avanti la paracentesi, mm. 165.
Si estraggono 15 litri di liquido sieroso citrino.
Pressione subito dopo la paracentesi, mm. 135.
Un giorno dopo mm. 145.
Due giorni dopo mm. 145.
Tre giorni dopo mm. 150.
Quattro giorni dopo mm. 146.
Cinque giorni dopo mm. 158.
Sei giorni dopo mm. 148.
Sette giorni dopo mm. 148.
Otto giorni dopo mm. 155.
Nove giorni dopo (il ventre è pienissimo) mm. 146.
Eseguita la paracentesi nuovamente si estraggono 14 litri di liquido sieroso.
La pressione subito dopo è di mm. 129.
Il giorno dopo mm. 145.
Due giorni dopo mm. 143.

G. P. *Diagnosi:* cirrosi epatica.
Ha una notevole quantità di liquido nel ventre: circonferenza addominale cm. 107.
Avanti la paracentesi: pressione sanguigna mm. 144.
Subito dopo la paracentesi mm. 133.
Un'ora dopo mm. 132.
Il giorno dopo mm. 143.

S. M. *Diagnosi:* cirrosi epatica. Ha ventre con notevole quantità di liquido.
Due giorni avanti la paracentesi, la pressione del sangue era mm. 165.
Un giorno avanti mm. 150.
Avanti la paracentesi mm. 155.
Subito dopo mm. 139.
Un'ora dopo mm. 148.
Due ore dopo mm. 142.
Sette ore dopo mm. 146.
Il giorno appresso la mattina:
alle ore 10 mm. 142;
id. 11 » 146;
id. 14 » 146.

Il 3° giorno mm. 148.
Il 4° giorno mm. 146.

R. T. *Diagnosi:* cirrosi alcoolica del fegato.
Il ventre non contiene molto liquido.
Pressione del sangue: 25 gennaio mm. 200.
Id. 26 » » 188.
Id. 27 » » 188.
Si pratica la paracentesi e si tolgono 8 litri di liquido sieroso.
Subito dopo la paracentesi mm. 180.
Un'ora dopo mm. 178.
Sei ore dopo mm. 187.

In questi ammalati di cirrosi si può constatare come in quasi tutti si abbia una pressione arteriosa minore del normale, ciò però non per legge costante perchè in alcuni la pressione è stata pressochè normale come nel B. T. nel quale era cm. 18: e così in un altro ammalato, *G. T.*, il quale aveva una cirrosi del fegato, senza però raccolta ascitica, cirrosi constatata alla autopsia, in cui la pressione del sangue era anche superiore al normale essendo fra i cm. 19 e 20, e così pure in un altro infermo A. C. affetto del pari da cirrosi del fegato con ascite, la quale si riassorbì completamente, la pressione sanguigna variava fra 18 e 19 cm.

Però rimane come fatto pressochè costante la diminuzione della pressione del sangue nella cirrosi del fegato. Un altro fatto poi che con costanza assoluta si è sempre verificato, è stata una ulteriore diminuzione della pressione dopo la paracentesi. La diminuzione della pressione ha sempre oscillato da uno a due centimetri; dopo qualche tempo si notava un aumento; raramente però raggiungeva la cifra primitiva e per indagare a che altezza dopo del tempo la pressione ritornasse, io ho seguito per molti giorni la variazione di pressione, la quale però solo difficilmente raggiunge l'altezza primitiva, forse in conseguenza del progressivo deperimento delle condizioni generali.

Nelle forme di peritoniti ho trovato queste cifre.

S. P. di anni 18. Peritonite tubercolare con ascite considerevole. Circonferenza ombelicale cm. 86.
Pressione media arteriosa 120 mm. Hg.

U. C. di anni 29. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite considerevole. Circonferenza ombelicale cm. 79.
Pressione media arteriosa 110 mm. Hg.

V. L. di anni 18. *Diagnosi clinica:* Peritonite sierosa semplice (Morbo di Salvagni) con ascite. Circonferenza ombelicale cm. 88.
Pressione media arteriosa 110 mm. Hg.

C. T. di anni 9. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare sub-acuta con ascite. Circonferenza ombelicale cm. 80.
Pressione media arteriosa 95 mm. Hg.

M. C. di anni 15. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite considerevole. Circonferenza ombelicale cm. 88.
Pressione media arteriosa 110 mm. Hg.

R. T. di anni 17. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite. Circonferenza ombelicale cm. 99.
Pressione media arteriosa 115 mm. Hg.

Queste sono le medie della pressione delle ammalate di peritonite seguite per più giorni.

Riguardo poi al modo di comportarsi della pressione sanguigna dopo la paracentesi, ecco quanto ho potuto constatare:

C. L. di anni 18. *Diagnosi clinica:* Peritonite sierosa semplice con ascite.
Pressione sanguigna 110 mm. di Hg.
Si eseguisce la paracentesi con la quale si tolgono 10 litri circa di liquido citrino sieroso. Eseguita la parecentesi si ha:
Pressione sanguigna 120 mm. Hg.
Un' ora e mezzo dopo 125 mm. Hg.
Nove ore dopo 118 mm. Hg.
Il giorno dopo 112 mm. Hg.
Successivamente il liquido si riprodusse, ma in quantità assai scarsa. La pressione sanguigna oscillò sempre fra i 110 e i 120 mm. Hg

M. C. di anni 22. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite.
Pressione sanguigna 118 mm. Hg.
Si eseguisce la paracentesi e si estrae un liquido con i caratteri degli essudati.
Un'ora dopo pressione 128 mm. Hg.
Due ore dopo pressione 130 mm. Hg.
Otto ore dopo 120 mm. Hg.
Dopo l'infermo abbandonò la clinica.

R. T. di anni 17. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite.
Pressione sanguigna 115 mm. Hg.
Con la paracentesi si estraggono litri 9 di liquido sieroso citrino.
Un'ora dopo pressione sanguigna 140 mm. Hg.
Due ore dopo pressione sanguigna 142 mm. Hg.
Sette ore dopo pressione sanguigna 125 mm. Hg.
Il giorno dopo pressione sanguigna 120 mm. Hg.

C. T. di anni 7. *Diagnosi clinica:* Peritonite tubercolare con ascite.
Pressione sanguigna 95 mm. Hg.
Con la paracentesi si estraggono 4 litri di liquido sieroso.
Un'ora dopo pressione sanguigna 105 mm. Hg.
Due ore dopo pressione sanguigna 108 mm. Hg.
Sette ore dopo pressione sanguigna 100 mm. Hg.

C. T. di anni 50. *Diagnosi clinica:* Insufficienza della mitrale.
Pressione sanguigna 150 mm. Hg.
Si pratica la paracentesi e si tolgono 16 litri di liquido sieroso.
Un'ora dopo pressione sanguigna 155 mm. Hg.
Due ore dopo pressione sanguigna 162 mm. Hg.
Otto ore dopo pressione sanguigna 154 mm. Hg.

S. A. di anni 13. *Diagnosi clinica:* Tubercolosi delle glandole retroperitoneali.
Nei primi giorni di degenza della inferma in Clinica si palpavano, nel ventre, due grossi ammassi costituiti da glandole ingorgate di consistenza molto dura. In seguito nel ventre andò formandosi una raccolta ascitica che insorse molto lentamente, ma che andò acquistando un volume molto considerevole; cosicchè la circonferenza ombelicale raggiunse cm. 96.
Quivi la ascite era prodotta da compressione che gli ammassi glandolari esercitavano sulla vena porta e questo si poteva argomentare dalla forma del ventre, dalla notevole quantità del liquido ascitico, da uno sviluppo abbastanza considerevole del circolo venoso superficiale, ed inoltre da un aumento della milza.
La pressione media arteriosa era di 120 mm. Hg.
Un'ora dopo eseguita la paracentesi la pressione era di 115 mm. Hg.
Due ore dopo eseguita la paracentesi la pressione era di 108 mm. Hg.
Sette ore dopo eseguita la paracentesi la pressione era di 110 mm. Hg.
Il giorno dopo eseguita la paracentesi la pressione era di 120 mm. Hg.

A. O. di anni 41. *Diagnosi clinica:* Insufficienza mitralica con ascite da cirrosi cardiaca.
Circonferenza ombelicale cm. 112.
Pressione media arteriosa 125 mm. Hg.
Con la paracentesi si estraggono litri 18 di liquido limpido citrino di scarsa densità.

Un'ora dopo la paracentesi la pressione sanguigna era di 113 mm. Hg.
Due ore dopo la paracentesi la pressione sanguigna era di 111 mm. Hg.
Sei ore dopo la paracentesi la pressione sanguigna era di 112 mm. Hg.
Il giorno dopo la paracentesi la pressione sanguigna era di 124 mm. Hg.

In tutti questi ammalati si nota la pressione del sangue assai inferiore al normale: sotto questo rapporto si hanno dati identici sia che si tratti di ascite da peritonite, sia che la ascite sia dovuta alla cirrosi del fegato.

Gilbert e Garnier in seguito alle loro esperienze ritennero che la diminuzione della pressione del sangue nei cirrotici fosse un fenomeno dovuto allo ostacolato circolo della vena porta, e così mentre la aumentata pressione produce da un lato la ascite, le emorroidi, la dilatazione delle vene sottocutanee addominali, le emorragie gastro-intestinali; dall'altro lato si ha un abbassamento della pressione arteriosa che dà origine a sua volta alla oliguria ed alla tachicardia cirrotica. Cosicchè mentre da un lato si ha una sindrome legata alla ipotensione arteriosa, dall'altra ne abbiamo una dovuta alla ipertensione portale.

Però dai risultati delle ricerche su citate apparisce chiaramente che non questo meccanismo solo è imputabile della diminuzione della pressione sanguigna, poichè questa si verifica ancora nelle peritoniti in cui non vi è ragione di compressione nel circolo della vena porta. Sarà adunque imputabile un altro fattore di essere causa della diminuita pressione, e questo potrebbe essere il cuore.

È noto infatti e da molto tempo come il cuore possa subire delle lesioni per alterazioni degli organi addominali, specialmente del fegato e del rene.

Raymond aveva già notato che i disturbi gastro-epatici precedono talvolta la fase di indebolimento del cuore e possono essere il preludio dell'attacco della asistolia. Potain segnalò un rapporto causale fra lesioni dei visceri addominali e cardiopatie. Baccelli nel suo trattato rileva le intermittenze cardiache dipendenti da alterazioni degli organi digerenti. Potain indicò una acuta dilatazione del cuore destro, generalmente transitoria, ma capace ancora di stabilirsi permanentemente e dipendente da disturbi gastro-epatici. Osservazioni analoghe fece De Giovanni. Nel congresso di medicina interna del 1898 ove fu ampiamente discusso l'argomento che riguarda « l'insufficienza del muscolo cardiaco » molti relatori quali Martius, Romberg, His, Quinke ed altri, fanno dipendere alcune forme di insufficienza muscolare cardiaca da fatti generali di intossicazione consecutiva a lesione di organi che presiedono al fenomeno della digestione. Al medesimo congresso furono fatte relazioni anatomo-patologiche importantissime riguardanti le alterazioni che si riscontrano nel miocardio destro, affezioni epatiche e specie nella cirrosi. L'esame macroscopico fa notare la flaccidità delle

carni del cuore e la dilatazione specialmente del ventricolo destro. L'esame istologico rivela quasi costantemente un processo diffuso di miocardite interstiziale.

Da tali fatti risulta che uno stato patologico del fegato è capace di produrre una insufficienza funzionale del cuore e conseguentemente ne resulterà una diminuzione di pressione del circolo generale.

Il prof. Queirolo in seguito ad osservazioni ed esperienze fatte dimostrò che gli edemi agli arti inferiori che si verificano nei cirrotici debbono attribuirsi in massima parte alle condizioni del cuore più che alla aumentata pressione endo-addominale; tanto ciò è vero che essi non si verificano in casi di ascite molto abbondante.

Il prof. Maragliano inoltre ha avanzato la ipotesi che la ascite possa dipendere da condizioni di ipocinesi cardiaca.

Se a questi fatti si vuole aggiungere il resultato delle mie ricerche per le quali constatai una pressione cardiaca molto elevata in un caso di cirrosi senza ascite, ed in un altro caso di cirrosi in cui la ascite scomparve spontaneamente in pochi giorni; si può ammettere il cuore come agente principale della diminuzione di pressione nelle asciti da cirrosi e da peritonite.

Però una differenza assai notevole nel modo di comportarsi della pressione arteriosa nei due gruppi di ammalati, si è avuta dopo eseguita la paracentesi.

Negli ammalati di cirrosi si è notato costantemente una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa: negli ammalati di peritonite si è notato costantemente un aumento di pressione. In un' inferma in cui la ascite era dovuta a compressione della vena porta per le glandole retroperitoneali ingorgate, la pressione arteriosa diminuì. Nelle asciti da cardiopatie il modo di comportarsi fu vario. Io non ne ho che due casi. In uno la pressione dopo la paracentesi aumentò, nell'altro diminuì. In questo ultimo la diminuzione si può reputare dovuta allo stato del fegato in preda a cirrosi cardiaca.

Questo modo diverso di comportarsi della pressione sanguigna dopo la paracentesi sembra a me che possa spiegarsi invocando due meccanismi differenti. L'aumento della pressione arteriosa dopo la paracentesi nelle peritoniti, credo che debba attribuirsi ad un minore ostacolo per il cuore il quale potrà funzionare più liberamente, perchè miglioreranno le condizioni generali della circolazione e quindi del cuore: questo meccanismo più che per una azione diretta, fisica, avverrebbe piuttosto per un fenomeno riflesso. Nei casi di ascite per cirrosi si può supporre che l'aumento della pressione endo-addominale che si fa risentire prevalentemente sulla vena porta debba per così dire bilanciare la pressione interna della porta stessa di-

minuendone la distensione. Dopo tolta la ascite tutti i vasi compressi si dilateranno e si avrà così una iperemia da diminuita tensione interna; questo avverrà ancora nelle peritoniti : ma non è sufficiente a diminuire la pressione del sangue che anzi subisce un inalzamento; però nella cirrosi tutto il sangue che occorre per riempire e distendere i rami della porta non potrà nuovamente entrare in circolo trovando un ostacolo nel passaggio attraverso al fegato, sarà così tolta alla circolazione una certa quantità di sangue che dalle sopraepatiche non sarà più riversata nella cava e questa sarà la causa della diminuzione della pressione arteriosa. E che questa sia la spiegazione più probabile di questo fenomeno mi viene suggerito ancora da altre considerazioni. Il togliere il liquido ascitico produce un inalzamento della pressione e questo per le migliorate condizioni della circolazione, onde questo fatto si deve verificare in parte ancora per i cirrotici sebbene il miglioramento non possa constatarsi perchè un'altra azione deve intervenire la quale ha potere di diminuire la pressione del sangue in misura molto maggiore che non possa inalzarla l'effetto benefico che reca la estrazione del liquido ascitico. E questo fatto non può attribuirsi a cause inerenti alle diverse malattie, ed infatti nelle asciti per cardiopatie in un caso in cui non si aveva ancora la cirrosi del fegato da stasi dopo la paracentesi la pressione aumentò poichè in questo caso spiegò la sua azione la sola causa che favorisce lo inalzamento della pressione cardiaca, causa che io ho ammesso consistere nelle migliorate condizioni della circolazione cardiaca: in un altro caso la pressione sanguigna subì una diminuzione, ma in questo caso la insufficienza del cuore perdurata a lungo aveva dato luogo al ben noto processo di cirrosi cardiaca del fegato: ed è perciò su questo stato speciale del fegato non tanto in sè, quanto per le conseguenze che induce nella circolazione generale che dobbiamo richiamare la nostra attenzione per ispiegare il fenomeno.

E che solo al fegato per la sua azione, per l'impedita circolazione del sangue debba attribuirsi questo fenomeno, ci viene dimostrato dal modo con con cui si comportò la pressione del sangue nella bambina S. A. In questa il fegato era sano e la ascite era dovuta a compressione delle glandole retroperitoneali sulla vena porta. In questa inferma, dopo la paracentesi si ebbe una diminuzione di pressione che deve attribuirsi all'ostacolo meccanico opposto alla circolazione del sangue nella vena porta; ostacolo che nei casi di cirrosi è dato dal fegato. Ed è perciò che in questo senso deve intendersi l'azione del fegato sulla pressione del sangue nei cirrotici. Ed inoltre Gilbert e Garnier poterono constatare che se ad un cirrotico si toglie solo una piccola parte del suo liquido ascitico, invece di una diminuzione della pressione si verifica un aumento, e questo, mentre da una parte dimostra sempre più, che all'ostacolo meccanico e non ad un'azione spe-

ciale del fegato, deve attribuirsi il fenomeno suddescritto, poichè altrimenti non dovrebbe verificarsi nessun aumento; può poi essere spiegato ammettendo che la quantità di liquido ascitico tolto sia sufficiente per migliorare le condizioni generali della circolazione, mentre non è sufficiente a permettere una dilatazione della vena porta e dei suoi rami (dilatazione che provoca la diminuzione della pressione) poichè contrabbilancia con la sua pressione la pressione del sangue nella vena porta.

Nei casi adunque di cirrosi la diminuzione della pressione del sangue sarebbe dovuta al medesimo meccanismo con il quale si verifica questa diminuzione nella legatura sperimentale della vena porta e nei salassi molto copiosi.

Nell'allacciatura della vena porta viene sottratta in brevissimo tempo una gran quantità di sangue al circolo generale; ora è noto come il calibro delle arterie si adatti al volume del liquido che contiene e come vi siano nell'organismo dei poteri che equilibrano questa relazione fra arterie e sangue di maniera che si adattano alla diminuita o aumentata quantità di sangue. Allorchè la quantità del sangue viene tolta con grande rapidità questi poteri funzionali non hanno il tempo di esplicare la loro azione e ne conseguirà una diminuzione più o meno notevole e transitoria della pressione sanguigna. Un fatto consimile avviene ancora dopo un salasso copioso: in questo caso però la diminuzione della pressione dovrà certamente essere minore poichè il sangue viene tolto più gradatamente.

Questo meccanismo adunque si verificherà in parte nei cirrotici dopo la paracentesi ed a questo dovrà imputarsi la diminuzione transitoria della pressione arteriosa. Questo meccanismo non può invocarsi per spiegare la bassa pressione che generalmente si riscontra nei cirrotici la cui ragione va ricercata in altre cause come sopra ho dimostrato. Nei cirrotici infatti l'ostacolo alla circolazione della vena porta va formandosi in modo lento e graduale; in essi si forma un circolo collaterale che riconduce nella grande circolazione quel sangue che non trova modo di progredire attraverso al fegato, e alla diminuzione lenta e graduale del sangue l'organismo può trovare dei compensi atti a conservare la elevazione della pressione del sangue.

Però i risultati di queste ricerche dànno come fenomeno costante una diminuzione della pressione del sangue dopo l'estrazione del liquido endoaddominale sugli individui in cui si ha ostacolata la circolazione del sangue nella vena porta, mentre al contrario si ha un aumento della pressione in quegli altri individui in cui la ascite dipende da qualunque altra causa.

È inutile il trattenersi a dimostrare come questo dato sia importante e come possa portare un valido aiuto nelle diagnosi dubbie.

Per misurare la pressione del sangue in queste mie ricerche, mi sono servito dello sfigmomanometro del Riva Rocci, modificazione di quello di

Basch, con insufflatore a doppia palla Ridchardson. Applicavo la camera d'aria al braccio procurando che l'infermo tenesse i muscoli del braccio perfettamente rilasciati. Questa disposizione è la più utile, poichè avendo il braccio un solo osso centrale ed essendo rilasciati i muscoli la pressione esterna viene a trasmettersi integralmente su tutti i vasi.

Faccio seguire come conclusioni alcune osservazioni fatte nel corso di questo lavoro e che mi sembrano più interessanti.

La pressione arteriosa nei cirrotici è usualmente inferiore alla normale.

Dopo la paracentesi si ha una ulteriore diminuzione.

Questo fatto dipende dalla stasi che si verifica nel sistema della vena porta.

Negli individui affetti da peritonite con versamento, la pressione è minore del normale.

In questi individui dopo la paracentesi si ha un innalzamento della pressione arteriosa.

La diminuzione costante della pressione arteriosa negli individui affetti da cirrosi epatica e da peritonite è dovuta alle condizioni del cuore.

Il miglioramento delle condizioni della circolazione spiega l'innalzamento della pressione sanguigna dopo la paracentesi nei casi di peritonite.

Nelle asciti cardiache dopo la paracentesi non si ha costanza nel modo di comportarsi della pressione in causa dello stato del fegato.

La costanza del modo di comportarsi della pressione arteriosa nelle cirrosi e nelle peritoniti dopo la paracentesi offre criterii diagnostici molto sicuri.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno XI. Roma, luglio 1904 Vol. XI-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della Regia Università di Roma

diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Aneurisma dell'arteria mesenterica superiore

Lezione clinica del prof. GUIDO BACCELLI

pubblicata dal prof. AGENORE ZERI.

Sommario. — Il nostro metodo per la formula diagnostica — Storia clinica — Criteri diagnostici per l'aneurisma di un tralcio aortico-addominale in genere — Ricerca e determinazione di un tralcio aneurismatico — Eliminazione dell'aneurisma dell' aorta — dell'aneurisma della celiaca — Tavola dimostrativa delle varie contingenze formali dell'aneurisma in genere — Criteri diagnostici che inducono alla diagnosi della mesenterica superiore aneurismatica — Studi per la cura.

Signori! — Come è nostro costume sospingere la diagnosi anatomo-clinica fino ai supremi ardimenti, così è nostro proposito confessare sempre ingenuamente l'errore; e per questa inveterata consuetudine, voi non potete obliare ciò che io sempre vi ripeto, cioè « che per la piena esattezza « della formula diagnostica il miglior clinico è colui che sbaglia meno ».

Il caso presente è di quelli che per la intrinseca difficoltà non possono dimenticarsi; e voi ne rileggerete volentieri la importantissima istoria.

Storia clinica. — Di V..... F..... di anni 34, muratore prima, poi pescivendolo, da Borgo di Cerreto (Spoleto), dimorante in Roma da molti anni. Celibe. Nulla d'importante si stabilisce dal lato ereditario. Non bevitore di vino, nè di liquori; modico fumatore, non ha commesso abusi dietetici. Ha lavorato sempre, ma non si è assoggettato a strapazzi eccessivi.

È stato bene da bambino e da adolescente. All'età di 17 anni cadde da una fabbrica dall'altezza di 5 metri, senza farsi alcun male. A 20 anni soffrì di esantema acuto, che durò circa 20 giorni e guarì senza postumi.

All'età di 24 anni l'infermo contrasse ulcera unica nel solco balano-prepuziale, ulcera che guarì dopo circa due mesi, e che fu giudicata dai medici di natura sifilitica. Si assoggettò subito a cura specifica, fece 35 iniezioni di sublimato e prese ioduro, ma per breve tempo ed in dose scarsa. In seguito e sino al presente l'infermo non ha più fatto cura alcuna. Quanto a manifestazioni secondarie, non sembra ne abbia mai sofferto, almeno a quanto asserisce l'infermo.

Nel periodo interceduto tra la comparsa dell'ulcera e questi ultimi mesi, l'infermo ha lavorato sempre, e non si è lamentato mai di nulla.

I disturbi dell'attuale stato datano dall'agosto 1903: l'infermo cominciò cioè ad accusare un dolore vago, sopportabile all'epigastrio, che si protrasse per 5-6 giorni, poi scomparve. Dopo circa due mesi però tale dolore riapparve, ma molto più intenso, ed aveva le seguenti caratteristiche: era localizzato all'epigastrio, proprio al disotto dello xifos, s'irradiava al dorso, in corrispondenza delle ultime vertebre dorsali e delle prime lombari, talvolta a tutto l'addome, sotto forma di dolori torminosi intestinali. Aveva carattere gravativo, come di un forte peso che premesse sulla regione anzidetta; sopravveniva per lo più sotto forma di accessi, ora più, ora meno intensi, della durata di qualche ora, e che si ripetevano ad intervalli di giorni e indipendentemente dalle ore e dalle diverse funzioni del corpo: così sopravvenivano sia di giorno, che di notte, sia prima del pasto che dopo il pasto; solo talvolta il dolore si è esacerbato dopo l'ingestione di cibi, specie se pesanti.

Tali crisi dolorifiche erano talvolta discretamente intense (non sono state mai intensissime) sin da far contorcere l'infermo e da fargli tentare i decubiti più diversi. Non sa dire se la pressione delle mani all'epigastrio mitigasse le sofferenze; però provava qualche sollievo rannicchiandosi tutto e portando le ginocchia quasi a contatto dello xifos, nel mentre incurvava il tronco fortemente in avanti. I dolori non sono stati mai accompagnati, nè preceduti, nè susseguiti da altri speciali disturbi.

L'infermo ha attribuito queste sue sofferenze allo stomaco: però dall'anamnesi si rileva che a carico del tubo digerente, se si eccettua un senso di difficoltata digestione ed una *stipsi ostinata*, null'altro si riesce a porre in rilievo; non eruttazioni, non anoressia, non sete, non bocca cattiva. Anche l'inchiesta sulle altre funzioni (del circolo, del respiro e del rene) riesce negativa.

L'infermo ricorse per la prima volta all'ospedale sulla fine del dicembre 1903, cioè 5 mesi dopo l'inizio dei primi disturbi dolorifici. Durante la degenza all'ospedale gli accessi dolorifici persistettero nei primi giorni (il dolore era più intenso alla notte), poi si andarono attenuando sino a scomparire del tutto; persistette la stipsi ostinata, ma non comparvero altri disturbi sino all'ingresso in Clinica il 17 gennaio 1904.

Esame obbiettivo. — Stato della nutrizione mediocre. Costituzione scheletrica regolare; pannicolo adiposo piuttosto scarso; masse muscolari valide e bene sviluppate; cute e mucose visibili pallide.

L'esame dell'apparato ganglionare fa rilevare un numero discreto di gangli linfatici di varia grandezza, duri, indolenti, spostabili, nelle regioni sottomascellari, laterali del collo, inguinali.

In corrispondenza della regione sopraepitrocleare destra si nota una iperostosi, della grossezza di una piccola noce, indolente, molto dura.

Le tibie sono seghettate. I testicoli non presentano traccie obbiettive di lesioni sifilitiche.

L'infermo non accusa al momento dell'esame disturbi subbiettivi di sorta; può tenere qualsiasi decubito, la temperatura è normale.

Capo. Capelli polverulenti, rari al vertice, resistenti alla trazione. Arterie temporali tortuose, rilevate sotto la cute, pulsanti, rigide al tatto. Dentatura in parte mancante e guasta.

Collo corto e grosso. Pulsazioni carotidee visibili e palpabili, normali, Non turgescenza di vene. Alla ascoltazione dei vasi del collo nessun fatto abnorme.

Torace, ampio, quadrato, simmetrico. Fosse sopra e sottoclavicolari evidenti. Spazi intercostali poco visibili. Respiro normale per frequenza, per tipo, per ritmo. La palpazione, la percussione e l'ascoltazione su tutto l'ambito respiratorio non discopre alcun fatto abnorme.

Cuore e vasi. Itto della punta appena visibile e palpabile in corrispondenza del 5° spazio sulla papillare. Margine destro del cuore non debordante; limite superiore sinistro dell'ottusità relativa nel 3° spazio intercostale sulla parasternale; punta alla percussione nel 5° spazio sulla papillare. Ottusità retrosternale normale. All'ascoltazione suoni e toni normali dapertutto; solo si nota un rinforzo del tono aortico in confronto di quello polmonare.

Polso alla radiale uguale, sincrono d'ambo i lati, di frequenza normale, ritmico, uguale, un poco teso e tardo. La tensione è aumentata ed oscilla nelle varie ore del giorno tra i 170 e 190 mmc. di Hg., misurata collo sfigmomanometro del Riva-Rocci

Esiste il polso alle femorali ed alle pedidie, ed è uguale e sincrono d'ambo i lati; esso ritarda un poco sull'itto del cuore, ma non ritarda rispetto al polso delle radiali

Addome. Di forma regolare, tumido. con cicatrice ombellicale un poco infossata e leggermente spostata verso destra. L'epigastrio si mostra un poco sporgente e in corrispondenza della sua metà sinistra, a 4 cm. al disotto dello xifos e proprio accosto alla linea mediana si nota una pulsazione ora più ed ora meno valida ed espansiva.

Alla palpazione l'addome è dapertutto trattabile ed indolente. Le dita si possono bene infossare su tutto l'ambito addominale, sino a toccare la colonna vertebrale. Nei due quadranti inferiori nulla si palpa di anormale, mentre nei due quadranti superiori e specie all'epigastrio ed a sinistra, ad una palpazione anche superficiale, si avverte una tumefazione pulsante, grossolanamente ovoidale, col suo diametro maggiore posto trasversalmente a metà della linea xifo-ombellicale e spostata per la maggior parte a sinistra della linea mediana. Il suo diametro trasverso è di 10 cm , il suo diametro verticale nel punto maggiormente pulsante è di 7 cm. Detta tumefazione mal si circoscrive in alto, mentre in basso si circoscrive abbastanza nettamente, è a margine arrotondato ed è sita a circa 2 cm. al disopra della linea ombellicale trasversa. Essa non si sposta in nessun modo nei movimenti del respiro. La pulsazione è unica, sollevante ed espansiva, senza fremito, sincrona con il polso radiale, massima a 2 cm. circa a sinistra della linea mediana. Nei giorni antecedenti si percepiva talora un fremito

felino, sincrono al battito delle radiali. Infossando le dita in corrispondenza dell'ombellico e un poco più in basso, si palpa distintamente il tronco dell'aorta e le iliache primitive. L'aorta è indolente, piuttosto mobile, a decorso regolare, non palesemente ectasica.

Cercando di risalire delicatamente verso l'alto e sul decorso dell'aorta, pare vi sia dislivello tra la tumefazione pulsante già descritta e l'aorta istessa.

La *percussione* nulla discopre d'anormale nei 2 quadranti inferiori dell'addome. All'epigastrio, a percussione leggera, si riesce a delimitare lo stomaco, il cui confine inferiore è: dietro la VII costola sull'ascellare media, incrocia l'arcata sulla papillare, è a 5 cm. circa al disotto dell'arcata sulla parasternale sinistra prolungata, ad 1 cm. al disopra dell'ombellico sulla linea mediana; a destra poi si nasconde sotto la piccola ala del fegato.

A percussione un po' più forte e profonda si ricava suono leggermente ipofonetico in corrispondenza della descritta tumefazione pulsante. Rigonfiato lo stomaco con le polveri del Frerichs scompare ogni pulsazione visibile e questa è appena percettibile al tatto e ad una palpazione profonda. Ascoltando al disopra della tumefazione e proprio in un punto sito 2 cm. a sinistra della linea mediana ed a metà distanza tra xifos ed ombellico, si ode un soffio rude, intenso e prolungato, sincrono al polso radiale, seguìto da un tono debole (tono trasmesso); ascoltando un poco più in alto il soffio non si ode più, mentre compaiono un tono ed un suono, i quali si vanno sempre più rafforzando a mano a mano che ci avviciniamo alla regione del cuore.

Il *fegato* e la *milza* si delimitano nei confini normali.

Urine normali per quantità e qualità.

Nessuno vi è tra di voi che non abbia udito con crescente interesse la storia clinica di questo nostro infermo.

Le prime sofferenze dolorifiche, il pulsar manifesto all'epigastrio e l'insieme degli altri sintomi obbiettivi, attentamente raccolti, attestano la presenza di un tumore pulsante nell'addome. Noi potremmo sin da ora affermare che il tumore, date le qualità caratteristiche della sua pulsazione, è sicuramente un aneurisma. Se non che il quesito più difficile a risolvere, e sul quale richiamo tutta la vostra attenzione, è la sede precisa di tale aneurisma; è lo stabilire da quale tralcio arterioso proceda; quali organi attinga ed osteggi e quali rapporti abbia col tronco della grande arteria.

Ebbene: la soluzione dell'arduo problema ci sarà possibile, ricordando i rapporti anatomici tra i diversi visceri addominali e le singole arterie; talchè, anche in questo caso, potremo affermare che la giusta deduzione sarà pregio non nuovo, ma palese di quel metodo che la nostra scuola ha istituito, col nome di *Anatomismo clinico*, or sono moltissimi anni, metodo prezioso che ovunque sostiene e caldeggia.

La storia e l'osservazione dell'infermo vi dimostrano più particolarmente i seguenti fatti: la pulsazione è unica lenta, espansiva, sollevante; essa sta in un punto situato pressochè ad eguale distanza tra l'apofisi

xifoide e l'ombellico, 2 cm. a sinistra dalla linea mediana. Cotesta pulsazione discuopre una tumefazione ovoidale, sita nel profondo dell'addome, al didietro e al disotto dello stomaco, col suo maggior diametro di circa 10 cm., allungato nel senso trasversale.

Su cotesta tumefazione e nel punto maggiormente pulsante si ascolta un rumore unico di soffio rude e prolungato, sincrono col battito delle radiali e delle femorali. Ove lo stomaco artificialmente distendasi, la pulsazione si fa appena manifesta ed il soffio quasi indistinto. Il polso alle femorali è uguale e sincrono d'ambo i lati, normale per forza ed ampiezza. Non v' ha impedimento di circolo venoso sulla cute dell'addome; il fegato e lo splene sono conservati nei loro confini normali; lo stomaco nella sua abituale giacitura. Il muscolo cardiaco non dà argomento d'accresciuta nutrizione, nè di accresciuto lavoro. In tali note si contengono pressochè interamente gli elementi per la diagnosi di un aneurisma.

Infatti, ragionando del dottrinale diagnostico degli aneurismi, noi così ci esprimemmo sin dal 1867:

Ogni aneurisma costituisce un tumore.

Ogni aneurisma ha in proprio un impulso singolare: esso è lento, esteso, espansivo, sollevante. Quasichè una forza centrale si dirigesse con tanti raggi eguali ed eccentrici, ovunque si palpi o si prema si ha la riscossa qualificata dagli anzidetti caratteri. Anzi, quando l'aneurisma sia per molta parte distintamente apprezzabile, tanto nel tipo ampollare che nel fusiforme, può cadere sotto la palpazione un punto nel quale si senta più vivido e discoperto lo impulso. Cotesto punto corrisponde alla parete più attenuata del sacco, ed è per solito quella che costituisce la obbiettiva diretta della forza di proiezione, e quella contro la quale si estingue la suddetta forza per anfratti accidentali. Nell'uno e nell'altro caso è pur quella sempre che sottostà alla più grave minaccia.

L'ascoltazione applicata all'aneurisma dell'aorta non dà ovunque e sempre identici risultamenti. Talora per essa avvertiamo nell'aneurisma due suoni distinti, tal'altra un solo: a volte abbiamo rumori che supplantano o non supplantano i suoni, a volte no.

Oltre i suoni e le differenze loro, l'ascoltazione degli aneurismi presenta rumori di soffio. Questo fatto però, nè in tutti esiste, nè esistendo è eguale.

L'aneurisma aortico esercita le sue influenze sull'apparato cardiaco vascolare. Così per quel che riguarda la possibile esistenza d' ipertrofia cardiaca e per gli aneurismi prossimi al cuore, noi potemmo dimostrare che data la integrità degli apperecchi valvolari, la ipertrofia del cuore non s' ingenera se gli aneurismi che son posti di lato all'asse idraulico, non influiscono, o poco, sulla deviazione di quello. Però oltre la deviazione del-

l'asse idraulico, verificandosi la ipertrofia cardiaca anche nell'aneurisma cilindrico dell'aorta ascendente, bisogna invocare in questo caso l'aumento longitudinale e l'accresciuto perimetro del vaso.

Quanto agli effetti dell'aneurisma aortico sul circolo eccentrico, c'è da accennare che le arterie lontane offrono il fatto culminante del ritardo dal centro circolatorio e dai battiti dell'aneurisma istesso; che i vasi in genere che nascono sopra e sotto l'aneurisma, possono distinguersi per la esistenza in essi di rumori o di fremiti, o che loro appartengono in proprio, o che vengano ad essi comunicati, ecc., ecc.

Variabilissimi ma interessanti tutti sono i fenomeni che possono insorgere dall'aneurisma considerato come tumore capace di spostare organi attigui, di addolorare, ledere, usurare i tessuti sui quali o contro i quali si appoggia, siano pure dotati di resistenza massima, come i ligamentosi, i cartilaginei, gli ossei.

Questo, per sommi capi, il dottrinale diagnostico degli aneurismi in genere; però noi avvisavamo, come non dandosi un fenomeno che possa dirsi univoco dell'aneurisma aortico, la diagnosi dovrà poggiare sopra il doppio processo; sul diretto, cioè, od inclusivo, o sopra lo indiretto od eliminativo.

Questo nostro dottrinale piacque tanto ad Oppolzer che lo fece suo senza ricordare il primato della nostra scuola.

Nel nostro caso è possibile procedere alla diagnosi diretta di tumore aneurismatico addominale: i caratteri del battito (pulsazione unica — ossia non doppia — sollevante, lenta ed espansiva), con un rumore di soffio rude e prolungato, percepito meglio nel punto offerente più spiccata pulsazione, sono segni che bastano.

Ma dove è quest'aneurisma? Cominciamo con lo stabilire che, essendo esso posto quasi nel mezzo della linea xifo-ombellicale, necessariamente deve appartenere a quel tratto dell'aorta che sbucato dai pilastri del diaframma giunge all'altezza dell'ombellico.

In primo luogo dobbiamo escludere l'aneurisma aortico nel punto in cui si francheggia dai processi diaframmatici. Questa esclusione non sarà difficile, studiando la qualità della pulsazione e del rumore in chiave di *r* e le linee di propagazione di entrambi i fenomeni, il sincronismo e la regolarità perfetta delle radiali e delle femorali.

L'attenuazione poi di quella complessa e solenne forma algiaca, che noi denominammo *angina abdominis*, ci permette ancora di procedere, sebbene cautamente, a tale esclusione. Nel nostro infermo si sono avuti dolori brevi e non troppo diffusi, che lo costringevano talora a piegarsi in arco ed a portare le ginocchia sin contro l'epigastrio, ma non si può parlare di quella terribile angina nella quale l'immanità e la fissità dei dolori si spiegano considerando tutta l'armatura nervosa che sappiamo esistere precisa-

mente su quel tratto dell'aorta, dal quale si spicca ad angolo retto l'arteria celiaca col suo tripode. I dolori che intervenivano talora nel caso nostro non erano così fieri e diffusi, sebbene a volte fastidiosissimi.

Tumore aneurismatico dell'aorta in tal sede avrebbe trapiantato i suoi battiti sulle vertebre lombari e avrebbe interrotto quel sincronismo che abbiamo segnalato esistente fra le radicali e le femorali.

È un aneurisma della celiaca? Di aneurismi della celiaca sessili sull'aorta o coll'aorta sistemici la nostra scuola ha fornito esempi di diagnosi ardimentose e felici. Se ne conservano ancora colle relative istorie i disegni. Anzi, a proposito di questi, un lavoro già da tanti anni compiuto e non mai fin qui pubblicato — lavoro tutto pratico e sperimentale — ci autorizza a ritenere un triplice modo onde hanno origine gli aneurismi che si svolgono sui tralci arteriosi spiccantisi dall'aorta:

1° o l'aneurisma è peduncolato;
2° o è sessile;
3° o è sistemico colla grande arteria (vedi tavola).

Dietro questo dottrinale fondato sulla accertata varietà dei fatti, studieremo anche questo caso che desta così grande interesse.

Se il tumore che noi esaminiamo fosse un vero esempio di aneurisma della celiaca, la sua posizione sarebbe più in alto, la sua sede più mediana. Il tumore si affaccerebbe sopra l'arco minore dello stomaco in prossimità del piloro, abbassando necessariamente la sezione dello stomaco gastro-duodenale.

Ove fosse tumore unico e non sistemico l'aorta sott' esso non sarebbe ectasica, mentre tale sarebbe quando l'aneurisma fosse divenuto sistemico. Ora, di tanto ingombro e di tanto spostamento non si trova traccia nel caso nostro, cosicchè è forza discendere più in basso e vedere se il tralcio arterioso che dopo la celiaca si distacca dalla aorta, ossia se l'arteria mesenterica superiore sia proprio quella che offra il fatto patologico alle nostre ricerche.

Come l'arteria celiaca s'affaccia sull'arco minore dello stomaco, così la mesenterica superiore si affaccia al disotto della linea inferiore del pancreas. Questi due punti topografici cardinali possono essere una delle guide pei clinici investiganti la sede di un aneurisma che si spicchi dai tralci più alti dell'aorta addominale. Ma v'è di più. La direzione che prende un aneurisma svolgentesi sull'arteria mesenterica superiore è a sinistra della grande arteria. Di fatti, oltre al nostro, l'unico esempio diagnosticato sul vivo che si raccoglie dalle storie fin qui conosciute è dato dall' osservazione di Chauffard, nel qual caso il tumore aneurismatico si svolgeva appunto a sinistra della linea mediana. L'aneurisma dell' arteria mesenterica superiore

deve avere postura singolarmente profonda, mentre quello della celiaca, dato l'impianto del vaso sull' aorta, dovrebbe essere assai più superficiale e vicino alle pareti dell'addome.

Aneurisma di qualsivoglia tralcio dell'aorta addominale non potrebbe, a meno che non fosse sistemico, alterare l'isocronismo delle pulsazioni tra le arterie sopra e sotto il tumore che si distaccano dall'aorta.

Aneurisma della mesenterica superiore sarà congiunto a nevralgia più autoctona che diffusa.

Un aneurisma che si svolgesse sulla mesenterica superiore alquanto all' infuori delle pareti aortiche, costituirebbe quella forma che dovrebbe dirsi da noi aneurisma peduncolato. Questa forma offre per suo carattere una certa mobilità del tumore, mentre se l'aneurisma sorgesse proprio sullo sbocco dell' arteria dalla grande corsia aortica, l' aneurisma dovrebbe dirsi sessile ed avrebbe per carattere una relativa immobilità.

Nel caso nostro questa mobilità non esiste, il tumore aneurismatico sbuca immediatamente sotto la linea trasversale inferiore della ghiandola pancreatica e nella sua profonda giacitura si svolge a sinistra. È dunque un *aneurisma della mesenterica superiore sessile sull'aorta.*

Tra le cause adduttrici di cotanto danno sulle arterie primeggia la sifilide, ed il nostro infermo ne è stato infetto nella sua gioventù.

Il diagnosticare un aneurisma della mesenterica superiore è per il clinico evenienza rarissima e non sempre facile.

Negli annali della scienza sono citati circa 20 casi di tale aneurisma; però si tratta quasi sempre di constatazioni anatomo-patologiche, e non di vere diagnosi cliniche ed i pochi cenni bibliografici che qui in nota riferiamo lo dimostrano (1).

---

(1) Le prime due osservazioni di aneurisma dell'arteria mesenterica superiore sono state pubblicate nel 1830 da Bergeon e Bérard [1] e da Lécadre [2]. Nel primo caso si era pensato ad un'ulcera dello stomaco, nel secondo ad un avvelenamento. In seguito nel 1841 Wilson [3] rese di pubblica ragione due altri casi, l'uno accompagnato da ittero per compressione delle vie biliari, l'altro era associato ad ematomesi ripetute.

Gairdner [4] ha osservato nel 1862 un aneurisma della mesenterica superiore con ittero: la sacca s'era aperta 22 mesi avanti la morte nel duodeno, donde ematemesi ripetute e sintomi che ricordavano un'ulcera del duodeno o dello stomaco.

In un caso riferito da Yéo [5] (1870) si aveva compressione delle arterie renali, donde morte con sintomi comatosi di natura uremica. Nell'osservazione di Murchison [6] si ebbe la morte per emorragie profuse dallo stomaco e dall'intestino, e la diagnosi fu fatta *post-mortem.* Jacobson descrisse un caso di doppio aneurisma dell'arteria mesenterica superiore verificato al tavolo anatomico. Si trattava di un adolescente, dell'età di 14 anni, con endocardite ricorrente da reumatismo articolare acuto. Dopo dolori indeterminati all'ipogastrio, vomito biliare e collasso improvviso, l'infermo morì. All'autopsia si riscontrarono due aneurismi, uno subito dopo l'origine della mesenterica dall'aorta addominale, l'altro un po' più in basso. Uno di questi aneurismi era perforato nella cavità addominale.

L'unico caso diagnosticato in vita è quello riferito da Chauffard (1). Si trattava di un malato di 23 anni, intensamente anemico, con polso frequente, piccolo e depressibile, colpito dopo circa un mese da emorragie ripetute per il retto. La presenza di un tumore, posto sotto le false costole, tre o quattro dita trasverse a sinistra della linea mediana, fornito di un movimento di espansione nettissimo, senza alcuna modificazione dei polsi femorali, senza alcuna variazione sfigmografica prodotta dalla pressione della sacca sanguigna, aveva permesso di porre una diagnosi esatta durante la vita All'autopsia si trovò una peritonite generalizzata ed adesiva, di data recente, che riuniva tutto il pacchetto intestinale; esisteva inoltre un aneurisma della mesenterica superiore, che risiedeva poco dopo l'emergenza di quest'arteria dall'aorta addominale.

L'aneurisma era grande come un uovo di gallina e ripieno di coaguli fibrinosi, stratificati ed aderenti al sacco. Il tumore aveva contratto intime aderenze con la terza porzione del duodeno, e a livello di queste aderenze la mucosa intestinale era assottigliata ed ulcerata, e per questa ulcerazione si poteva far passare uno stiletto dall'intestino nell'interno del tumore. I coaguli fibrinosi, posti al davanti di quest'apertura accidentale, impedivano la libera e piena comunicazione del sacco col tubo digestivo, disposizione che spiegava la ripetizione delle emorragie e il loro arresto spontaneo.

Ora se da tutti i casi su riferiti dovessimo trarre una qualche conclusione, non potremmo far altro che ripetere quello che avanti dicemmo: e cioè che la diagnosi di aneurisma della mesenterica superiore è evenienza rarissima, e tanto più rara in quanto che può risvegliare spesso prevalentemente segni e disturbi più indiretti e a carico degli organi viciniori.

Ma un fatto che domina la storia di questa grave affezione, è il suo manifestarsi con sindromi improvvise e letali: fatto che a me interessa qui di affermare, perchè ad alcuno di voi non sembrino temerarî quegli ardimenti di cura che io qui proporrò e che il nostro infermo mi suggerisce.

Tale diagnosi istituita nell'interesse supremo della cura, quali vie ci addita per liberare il nostro infermo, ancora giovane, ancora valido nelle

---

Un altro caso è citato da Schrötter [7]: anche qui la diagnosi fu posta al tavolo anatomico, e tutta la sintomatologia si riassunse in collasso e morte improvvisa, per la rottura dell'aneurisma nell'addome.

In questi due ultimi casi l'origine degli aneurismi è riportata ad una mesoarterite settica embolica: e tale veduta è confortata dai reperti anatomo-istologici e batteriologici.

[1] Bergeon et Berard — Soc. anat., 1830.
[2] Lecadre — Journal de med. et chir. pratiques, 1830.
[3] Wilson — Med. chirurg. trans., Londra 1841.
[5] Yeo — Tr. path. soc., Londra 1870-71.
[6] Murchison — Lezioni cliniche sulle malattie del fegato.
[7] Schrötter — Nothnagel, Sp. Pathologie und Therapie. Vol. XV.

(1) Chauffard — Soc. med. des hopitaux, 1864.

sue membra, dalle sue sofferenze, ed ancora più dal pericolo grave che gli sovrasta per la possibile, inopinata rottura delle assotigliate tuniche arteriose?

In questa scuola fu tentata per la prima volta con profitto la cura dell'aneurisma aortico; e v'è tra i miei aiuti chi ricorda quanto sgomento destò da principio l'ardita proposizione. Ma per la tecnica semplice ed il conseguito beneficio tutti non ristettero dall'approvare e dissero ardito solo ciò che era stato convenevole e giusto per la salute di siffatti infermi.

In questo caso però mal sapremmo consigliare quel metodo curativo che insieme col valoroso chirurgo prof. V. Montenovesi fu da noi escogitato per l'aneurisma aortico; e ciò principalmente a cagione della profonda giacitura dell'aneurisma tra i visceri dell'addome.

Dobbiamo abbandonare l'infermo a se stesso?

No davvero. La diagnosi esatta, la ragionevolezza della cura, ci autorizzano a nuovi ardimenti, e noi affideremo il nostro infermo nelle mani del collega Montenovesi, perchè questi voglia procedere, sin dove è possibile all'allacciamento graduale del vaso. Qui il chirurgo risolverà il problema se debba farsi un'allacciatura diretta sul tronco principale o se debba venire gradualmente allacciando i secondi tralci che da questo si dipartono, perchè non posso neppure supporre che ad alcuno di voi sia ignoto come la completa ed istantanea occlusione della mesenterica superiore possa cagionare l'infarto emorragico, indi la necrosi dell'intestino da detto vaso irrorato. Però osservazioni autorevoli attestano come la lenta occlusione della mesenterica superiore sia compatibile colla vita e con lo stato di perfetta integrità dell'intestino. Così Virchow riferisce un caso in cui si riscontrò all'autopsia che la mesenterica superiore era tramutata in un cordone duro e resistente ed occlusa da un grosso ed antico coagulo, il quale si prolungava sin nell'aorta.

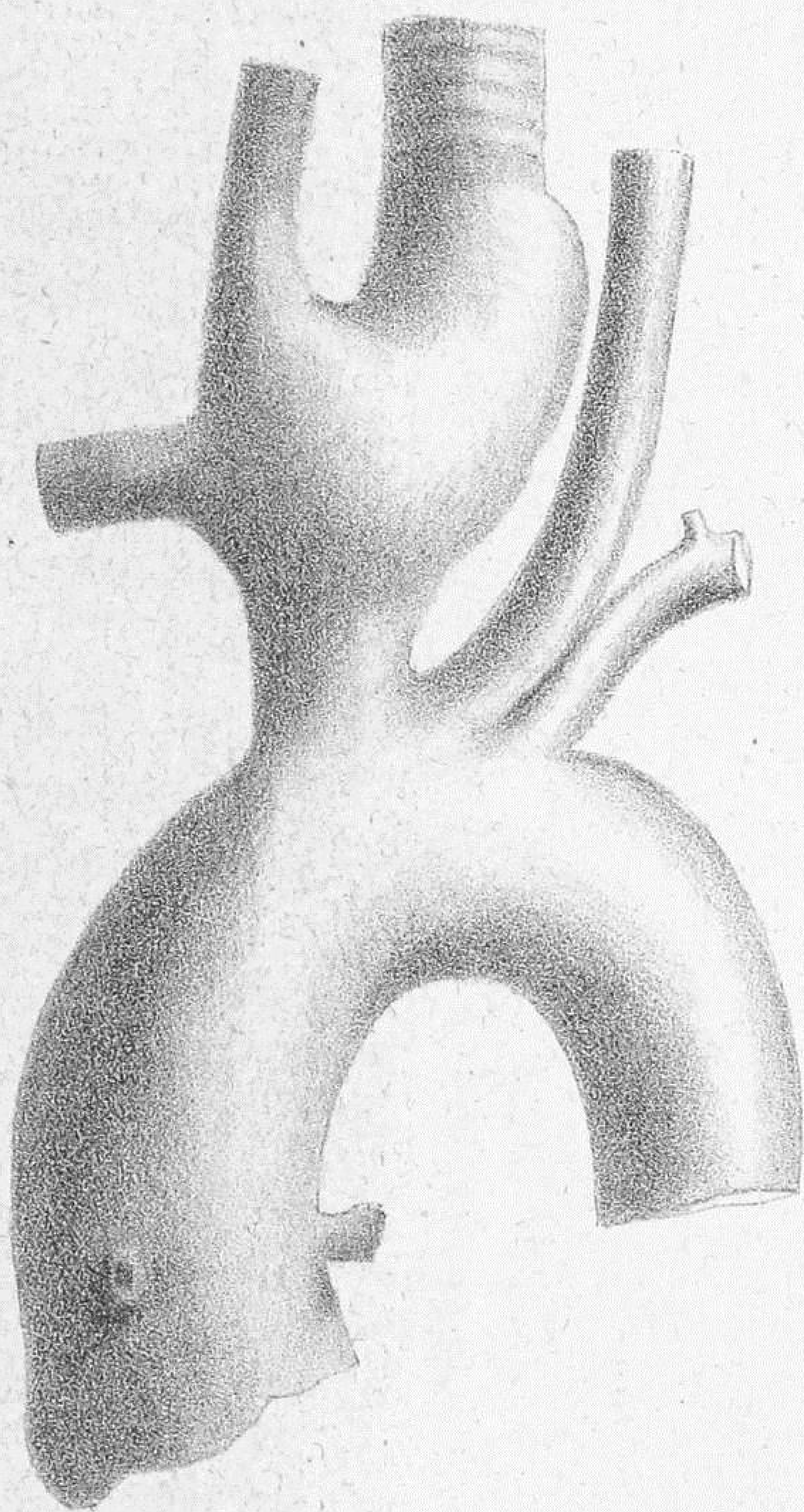
Ebbene in tale caso Virchow non riscontrò alcuna alterazione nè del digiuno, nè dell'ileo (1).

Oggi si studia da noi su cadaveri il modo onde possa effettuarsi sicuramente il ritorno dell'onda sanguigna dalla mesenteria inferiore, ed eventualmente da altre diramazioni arteriose, nel distretto circolatorio della mesenterica superiore.

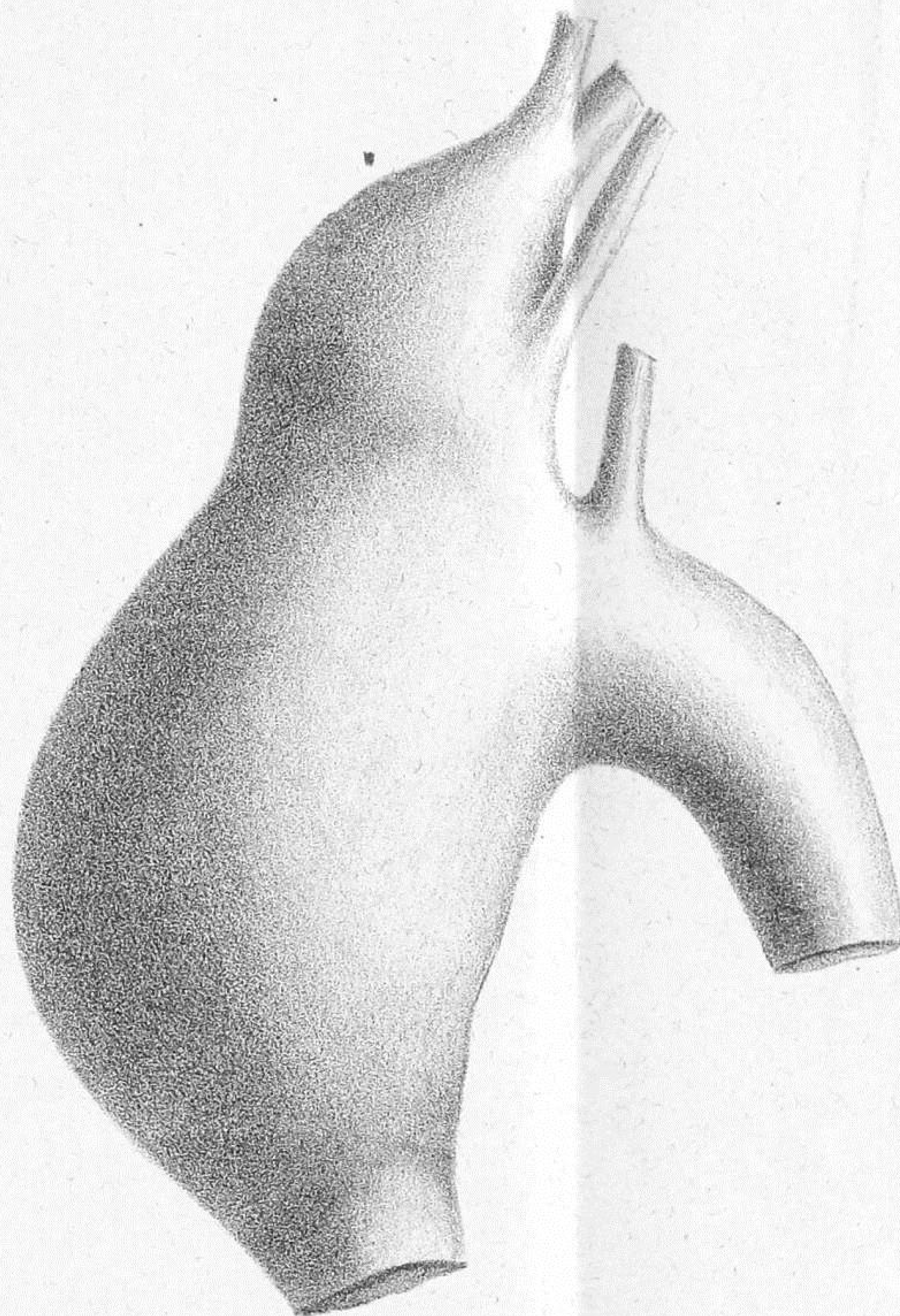
---

(1) Riferito in Nothnagel. *Erkrankungen des Darms und des Peritoneums.* Vienna 1903, pag. 215.

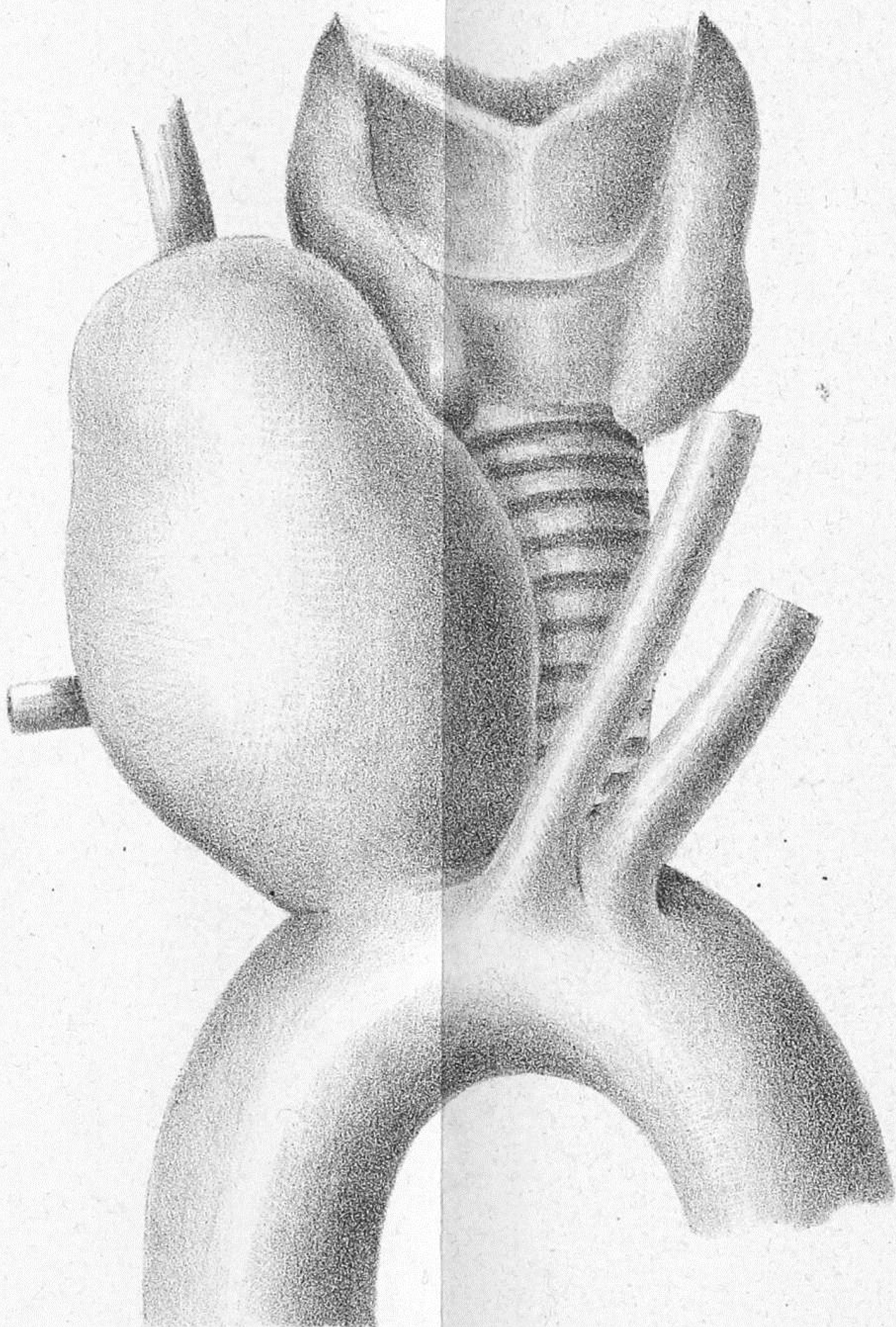
B



C



A



Stab. P. Casetti & C.o Via Lata-Roma

*
* *

L'atto operativo fu eseguito il 2 febbraio 1904 dal prof. Vincenzo Montenovesi alla presenza degli aiuti della clinica e di molti medici all'Ospedale di Santo Spirito.

Fu praticata una laparotomia mediana sopraombellicale. Per raggiungere l'aneurisma fu dovuto incidere il ligamento gastro-colico. Con la diretta ispezione si potè appunto stabilire che l'aneurisma era a carico della mesenterica superiore, immediatamente dopo la sua origine al disotto del pancreas.

Si trattava di un aneurisma sacciforme, con colletto largo, il quale si apriva direttamente nell'aorta. Appunto per l'ampiezza del colletto e per la sessilità dell'aneurisma sul tronco aortico non fu potuto procedere alla allacciatura e neanche al semplice stringimento del vaso e, ricostituite le pareti dell'addome, fu posto termine all'atto operativo.

L'operazione decorse senza incidenti; così pure il decorso post-operatorio.

Attualmente l'infermo è in discrete condizioni generali, ed è tuttora ricoverato in clinica.

Dopo gli studi fatti e le osservazioni praticate potremo tornare d'accordo col bravo operatore e con l'assentimento dell'infermo a compiere il metodo più razionale consistente nell' allacciamento graduale dei rami post-aneurismatici, per mettere fuori d'azione il sacco che minaccia la vita dell'infermo.

Roma, maggio 1904.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

A. = Aneurisma sessile dell'arteria anonima.
B. = Aneurisma peduncolato dell'arteria anonima.
C. = Aneurisma dell'arteria anonima sistemico con un'aneurisma dell'aorta ascendente e del primo tratto dell'arco.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Guido Baccelli

Significato diagnostico e prognostico del polso paradosso

per il Dott. GIOVANNI GALLI, Assistente.

La questione del polso paradosso non è ancora completamente chiara e risolta. Ne è una prova, che di esso se ne occupano tuttora autori di grido, per esempio, fra gli altri recentemente il clinico di Giessen, prof. Riegel (1). In realtà essa non è neppure una questione molto vecchia. Per primo ne parlò Widenmann sotto la direzione di Griesinger (1856), ma il suo lavoro restò misconosciuto sino alla monografia di Kussmaul (1873), da cui il fenomeno prese anzi il nome.

Per questo autore il polso paradosso aveva il valore di un segno pressochè patognomonico per la mediastino-pericardite sclerotica. Dico pressochè perchè oltre tale sintoma Kussmaul descriveva anche un turgore inspiratorio delle vene del collo, il qual fatto fu ed è troppo facilmente trascurato, cosicchè al solo polso paradosso veniva e viene ancora attribuito un valore, che in realtà non ha.

E difatti sorse la reazione. Sommerbrodt (2) fra i primi autori tentava distruggere il significato diagnostico del polso paradosso, che diceva presente sempre ed in ogni individuo, per cui l'aggettivo paradosso applicato al polso « doveva scomparire o se no essere adoprato ad indicare precisamente il fatto opposto, che ora indica ». Al lavoro di Sommerbrodt stanno unite alcune curve, che in realtà non contribuiscono molto a fortificare il giudizio sommario da lui emesso. Lo scetticismo del citato autore permane in taluni ancora e fra gli altri Sahli (3) nel suo trattato divide simile opinione.

Leggendo il lavoro di Kussmaul, si vede con quanta precisione sono esposti i suoi 4 casi, come assennati sono i commenti e con quale prudenza vengono ricavati i corollari ed anche oggi non si sbaglia facendo diagnosi di mediastino-pericardite, quando oltre il polso paradosso esistono le altre condizioni sta-

(1) Deutsche medicin. Wochenschrift, 1903, 20.
(2) Berliner klin. Wochenschrift, 1877, 42.
(3) Lehrbuch der klinischen Untersuchungs-methoden, pag. 116, 1902.

bilite da Kussmaul, fra le quali prima l'inturgidirsi inspiratorio delle vene del collo.

Il polso paradosso *solo* si è trovato nelle più svariate malattie e sarebbe più facile dire, in quale non sia stato descritto, tanto copiosa appare la letteratura sulla presenza del fenomeno in parola. Esso si è visto in tutte le malattie del cuore e vasi, in quelle dell'apparato respiratorio (Gerhardt (1) per primo ne parlò nelle stenosi laringee da difterite), nelle nefriti, nelle malattie infettive, negli stati di deperimento, nelle convalescenze, cosicchè anche per tale ubiquità molti autori vollero senz'altro far giustizia del polso paradosso, negandogli ogni significato.

In un mio lavoro (2) io ho toccato già l'argomento del polso paradosso, che stabilivo compagno frequente dello sdoppiamento diastolico, per me uno dei migliori criteri per poter giudicare della funzione del cuore. E colà già accennavo al modo di insorgenza. Quando io, poco tempo fa, lessi il lavoro citato di Riegel, mi compiacqui nel vedere, come buona parte delle idee esposte dal clinico tedesco erano in modo indipendente pullulate anche nel mio cervello; esistono però alcuni punti di divario, che verranno nel corso di queste pagine singolarmente esposti.

Io do la massima importanza alla trazione polmonare nell'insorgenza dello sdoppiamento diastolico e del polso paradosso. Il cuore, muscolo cavo com'è, posto fra i polmoni e diaframma, sente l'influenza di questi, che tendono continuamente a mantenerlo in diastole. Sono due forze antagoniste, dal cui retto equilibrio si ha il giusto funzionamento del cuore. Qui ci interessa solo il cuore sinistro e su questo fisseremo il ragionamento.

La trazione polmonare, determinata dall'elasticità degli alveoli, oltre che sugli spazi intercostali, si sviluppa anche sul cuore: in modo più evidente per il cuore destro, a causa del minore spessore delle sue pareti. Durante la sistole il miocardio oltre che la resistenza della colonna sanguigna, deve anche vincere la trazione elastica polmonare, e tale lavoro è in maggior grado sviluppato dal ventricolo sinistro, mancando un contemporaneo influsso della trazione polmonare sul letto arterioso del grande circolo, mentre il piccolo circolo è sincronicamente al destro ventricolo influenzato. Su tale punto mi sono esteso nel lavoro citato ed è perciò inutile qui ritornarvi.

Durante l'inspirazione l'elasticità polmonare raggiunge il suo massimo e perciò in tale momento la sistole ventricolare sinistra sarà al massimo difficoltata, durante l'espirazione invece la trazione polmonare diminuisce e questo è il momento, in cui la contrazione ventricolare ha minori difficoltà a superare. Siccome però il ventricolo sinistro ha pareti poderose e nella abituale respirazione fisiologica gli spostamenti di volume d'aria sono solo mediocri, così il ventricolo sinistro sviluppando ad ogni sistole un *quantum* di lavoro uguale, non resta in modo ap-

(1) *Der Kehlkopfcroup*. Tübingen, 1859.
(2) *Intorno al potere funzionante del cuore*. Policlinico, 1902, Vol. VIII-M. Münch. medic. Wochenschrift, 1902, N. 23 e 24.

prezzabile influenzato colla trazione elastica del polmone e manda sia nel massimo dell'inspirazione che dell'espirazione un quantitativo uguale di sangue, così che il polso delle arterie periferiche appare ritmico ed ugualmente pieno.

A miocardio sano, e quindi con buone forze di riserva, pronte ad entrare tosto in giuoco, non si verificano alterazioni nel quantitativo di sangue cacciato ad ogni sistole nell'aorta, anche quando gli sbalzi nella trazione polmonare sono più rapidi e bruschi che durante il respiro fisiologico e cioè quando le respirazioni sono completissime, oppure quando l'inspirazione si compie a glottide chiusa (esperienza di Müller) e l'espirazione pure a glottide chiusa (esperienza di Valsalva). Durante questi due tentativi di respirazione la trazione polmonare si esplica nel suo massimo ed è ridotta al suo minimo, come è facile comprendere.

Ebbene un cuore sano può avere tante e così pronte forze di riserva da produrre un lavoro ritmico ed uguale anche durante le due famose esperienze classiche, come io mi sono accertato ripetute volte prendendo i tracciati della radiale in individui sani nei due momenti.

Le due esperienze, se non nella loro completezza, si trovano talora riprodotte nel campo patologico, per esempio la seconda nell'asma bronchiale, dove essendo l'espirazione difficoltata, l'aumento di pressione endopolmonare neutralizza in buono parte la elasticità dei polmoni, la prima nelle stenosi da difterite dove l'ingresso dell'aria è difficoltoso e quindi si ha diminuzione della pressione endo-alveolare e necessario aumento della trazione polmonare. Anche l'enfisema è una riproduzione parziale ed indiretta dell'esperienza di Valsalva: nei bambini e nei giovani invece dove l'elasticità polmonare è eccellente si ha uno stato di cose che si avvicina all'esperienza di Müller; e questa è una ragione per cui il polso paradosso è anche più facile ad incontrarsi nelle prime età. Se invece si ha a che fare con un miocardio poco resistente, allora lo squilibrio rapido nella pressione polmonare è risentito e si hanno le alterazioni del polso paradosso; se poi il miocardio è alterato, allora esse insorgono anche a respirazione poco movimentata.

Che queste non siano vedute teoriche lo si può provare con molti argomenti, di osservazione clinica e di ricerca sfigmografica.

Ad ogni medico è capitato di osservare un tipo speciale di respiro che presentano taluni malati gravi, specie individui affetti da miocarditi. L'inspirazione si compie a bocca aperta, l'espirazione a bocca chiusa. Sono individui con cuore sfiancato, i quali per istinto come cercano l'*optimum* della posizione che è quella ortopnoica (1), così inspirando a bocca aperta e quindi favorendo il rapido passaggio dell'aria, accorciano il tempo e diminuiscono l'intensità della trazione polmonare sul cuore loro dilatato ed espirando a bocca chiusa, mandando spesso contemporaneamente un gemito, difficoltano la fuoriuscita dell'aria e compiendo una specie di esperienza istintiva di Valsalva in piccolo, neutralizzano la trazione polmonare con sollievo del miocardio sfiancato.

---

(1) Galli *Della frequenza del polso nelle posizioni orizzontale e verticale nei malati di cuore.* Policlinico, Archivio, marzo 1904.

Il finire della vita con un *espirium*, è anche un'altra prova dell'influsso della trazione polmonare sul miocardio: durante l'espirazione la sistole cardiaca del cuore è nel grado minore difficoltata ed appunto la vita finisce coll'ultimo ausilio di tale atto alla funzione cardiaca.

I tracciati sfigmografici presi su individui sani non mostrano diversità speciali nell'inspirazione ed espirazione normale o forzata come nell'esperienze di Müller e Valsalva: però stancando un uomo sano con un lavoro fisico e poi sottoponendolo all'esperienza di Müller o ad un tipo di respirazione consimile si vede come la curva del polso si modifica in modo talora apprezzabile (fig. 1ª, sfigmogramma preso facendo respirare con una sola narice).

Negli individui a miocardio poco resistente invece basta far eseguire dei respiri profondi per notare subito una modificazione della curva con lontano accenno al polso paradosso.

Durante la tosse, che è un'esperienza di Valsalva ridotta, non si notano alterazioni a miocardio valido, ma nelle persone con cuore stanco e malato subito dopo i primi colpi volontari di tosse si ha l'effetto riprodotto sulla curva del polso, nel senso che ad ogni colpo all'arteria periferica appare un'ondata di sangue. Un tracciato molto dimostrativo io lo posso qui riprodurre nella figura 2ª.

Collo sfigmomanometro si può indirettamente provare l'influenza della trazione polmonare sul miocardio e sull'insorgenza del polso paradosso. Con esso si vede come nella espirazione la pressione sanguigna è di qualche striscia maggiore che nell'inspirazione, e che la differenza di pressione aumenta rinforzando o diminuendo la trazione polmonare colle esperienze classiche e con sperimenti meno intensi come la tosse o lo sbadiglio. Osservando poi il menisco della colonnina di mercurio quando la pressione è neutralizzata e poi permettendo una minima ma continua fuggita d'aria dalla conduttura di gomma si vede durante i primi istanti del lento abbassarsi del menisco come questo fa piccole escursioni verso l'alto, si muove col polso, ma che però le escursioni non avvengono che durante la espirazione, mentre nell'inspirazione il menisco non oscilla. Questo fenomeno è per così dire il *polso paradosso dello sfigmomanometro* e mi pare che nessuno vi ha finora attirato l'attenzione.

La figura 3 che più tardi riporto è un esempio bellissimo, che dimostra l'influsso della trazione polmonare sul miocardio.

Riegel divide il polso paradosso in tre categorie:

a) Polso paradosso di Kussmaul, quello cioè dovuto a strozzamento inspiratorio dei grossi vasi della base per mediastino-pericardite.

b) Polso paradosso da stenosi laringee.

c) Polso paradosso in individui indeboliti da diverse malattie o convalescenti con miocardio poco resistente.

Io sono d'accordo per quanto riguarda il primo gruppo, quantunque anche qui non sia completamente da escludersi un discreto contributo genetico del fenomeno da parte della trazione polmonare sul miocardio: cosicchè volendo sottilizzare anche questo gruppo non ha carattere netto assolutamente distinto.

Il gruppo *b* io non l'ammetto secondo le mie vedute. Tutti i casi di stenosi

laringo-tracheali descritti riguardano forme difteriche e si sa come in questi casi il miocardio non rimane indenne. Non è quindi la stenosi laringea in sè la causa reale. Tanto è vero che nelle inspirazioni difficili provocate artificialmente turando la bocca ed una narice o nell'esperimento di Müller non si ottiene polso paradosso quando si ha a che fare con individui sani.

Il polso paradosso è quindi *il segnale sfigmico, che rappresenta una minorata resistenza cardiaca* e tutte le volte che si è descritto il fenomeno si aveva difatti a che fare con individui in istati febbrili, o con malattie croniche, o con convalescenti, tutte persone la cui funzione cardiaca è appunto deficiente.

Tolto perciò il polso paradosso classico di Kussmaul, che ha una patogenesi speciale, tutti gli altri polsi paradossi descritti si devono raggruppare in una sola classe e sono da riferirsi ad un'alterazione anatomica o funzionale del cuore. La lesione anatomica può essere permanente o riducibile: nel primo caso il polso paradosso sarà costante, nel secondo scomparirà col ritorno della struttura istologica normale. Per alterazione funzionale intendo quella lesione del protoplasma, che è determinata, o da auto-intossicazioni, o dai prodotti della fatica, o da veleni introdotti dall'esterno, nei quali casi il microscopio difficilmente sa rintracciare un'alterazione cellulare di struttura. Io ho potuto osservare un caso di polso paradosso di natura funzionale e sorto in condizioni singolari, finora credo non ancora descritto. Esso venne provocato dall'uso della digitale, da quel medicamento cioè che chiamano la china o la regina del cuore e che nel caso in parola sviluppando un'azione di indebolimento sul miocardio, aveva determinato il polso paradosso.

Si trattava di una donna di anni 46, presentante una triade morbosa non frequente e cioè un'emicrania accessuale di vecchia data (25 anni), una cefalea costante, diuturna, giorno e notte (da tre anni) ed una tachicardia parossistica con una media frequenza di 100 polsi per minuto. Il reperto semiotico del cuore era negativo e la pressione sfigmica normale. Sia l' anamnesi, che il decorso clinico escludevano una lesione organica viscerale e fecero stabilire la diagnosi di pura neurosi.

Il giorno 27 gennaio 1904 si amministra un grammo di digitale per infuso. Nei giorni precedenti non vi era stata traccia di polso paradosso. Il giorno dopo la somministrazione della digitale insorge polso paradosso, che permane sino al 1° febbraio 1904. Il tracciato sfigmografico (fig. 3) fatto in quel giorno dimostrava la presenza di uno squisito polso paradosso appena la dónna respirava un po' più profondamente del normale. Bastava anzi che l'inferma pronunciasse alcune parole, movimentando così un po' più il diaframma, perchè il fenomeno apparisse. Nei giorni precedenti il polso paradosso esisteva anche nelle respirazioni superficiali.

La fig. 3 fu presa in una stessa seduta. In *b* il cilindro girante fu fermato un istante per poter con maggiore precisione stabilire il punto di passaggio dalla respirazione superficiale abituale a quella un po' più profonda. Dal tracciato risulta chiaramente come fra *a* e *b* il polso è ugualmente alto. La maggiore vicinanza dei piedi delle elevazioni al principio delle due curve è dovuto alla

minore velocità iniziale del cilindro girante, il qual fatto si verifica anche in *b*, essendosi, come si detto, in questo momento arrestato per un istante il cilindro. Prescindendo da questo difetto di tecnica, il quale non ha nessun valore nel caso nostro, si vede benissimo come nella seconda parte del tracciato, a partire da *b* il polso diventa chiaramente paradosso, mancando una pulsazione arteriosa nelle prime quattro inspirazioni e due nell'ultima.

L'uso della digitale non solo non aveva fatto diminuire la frequenza delle pulsazioni, ma aveva portato ad un indebolimento transitorio del miocardio durato sei giorni, generando il polso paradosso. Nei giorni successivi il polso paradosso era scomparso, come risulta anche dalla fig. 4ª tracciata anche con respirazioni più profonde senza accenno di polso paradosso. Una seconda volta si ripetette l'uso della digitale e si ottenne lo stesso fenomeno. Il tracciato della fig. 3ª fa vedere anche in modo chiarissimo, come è difficile in maniera migliore, la genesi del polso paradosso ed è la migliore dimostrazione grafica dell'influsso della trazione polmonare sulle pareti del cuore. Quando queste sono valide e costituite da fibre sane, la trazione polmonare non ha nessuna influenza determinativa del polso paradosso, anche quando gli squilibri respiratori sono bruschi e rilevanti, come nelle due esperienze classiche citate; quando il miocardio è meno resistente o stanco, allora all'aumentata trazione polmonare reagisce spesso pulsando più frequentemente durante le inspirazioni; altre volte cedendo e dilatandosi vi è solo un tentativo di sistole, che non sposta il sangue, che per piccolo tratto, lasciando ininfluenzate le arterie periferiche. Talora si vede come nello stesso individuo il miocardio nelle massime inspirazioni affretta dapprima le sue contrazioni, per poi ritornare al ritmo primitivo, ma con sistoli inspiratorie fiacche e polso paradosso periferico. L'aumento di frequenza si dovrebbe perciò interpretare come un fatto di compenso naturale cui segue poi, mantenendosi l'elevata trazione polmonare, relativa od assoluta, l'insorgere del polso paradosso, come segno di minorato funzionamento cardiaco. In persone sane ma stanche, come già si è accennato in principio, riesce talora, facendole respirare con una sola narice, di suscitare il polso paradosso, ma dopo il riposo tale evenienza non si verifica più. Una spiegazione di tale fatto non è difficile. La fibra cardiaca, avvelenata dai prodotti del lavoro, non ha più la resistenza voluta e perciò cede sotto le trazioni del polmone. È noto come, specie dopo camminate in montagna, si verificano acute dilatazioni di cuore, e qui oltre che la ragione dell'avvelenata fibra cardiaca, c'è anche quella della rarefazione dell'aria, che è un ottimo coefficiente per far aumentare la trazione polmonare. La digitale nel mio caso funzionò da veleno del miocardio, rendendolo meno resistente alla trazione polmonare, e con ciò resta una volta di più dimostrato che questa droga è un rimedio a doppio taglio e di non facile applicazione. Murri diceva, che dal modo con cui adopera la digitale, è possibile giudicare del medico, ed Huchard narra di casi letali in seguito all'uso di questo sovrano rimedio del cuore.

Da quanto si è precedentemente esposto, ne risultano come corollari:

1° Il polso paradosso si può dividere in due gruppi:

a) Polso paradosso di Kussmaul, associantesi ad ingorgo venoso delle giugulari e caratteristico delle mediastino-pericarditi sclerotiche.

b) Polso paradosso isolato, dipendente da minorata resistenza miocardica, da riferirsi ad un'alterazione anatomica o funzionale del cuore, e facile ad incontrarsi nelle più svariate malattie e nella convalescenza. Si associa spesso allo sdoppiamento diastolico. Finchè esiste il polso paradosso il prognostico deve essere cauto e sospeso.

2° Il polso paradosso di natura funzionale è di breve durata e dovuto a fatti di auto-intossicazione, ai prodotti della fatica ed alla introduzione di medicamenti eroici, come lo dimostra il caso da me osservato.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. BIGNAMI

Contributo allo studio della resistenza dei globuli rossi del sangue alle soluzioni cloruro-sodiche ipoisotoniche

per il dott. ARRIGO PIPERNO.

Lo studio della resistenza dei globuli rossi del sangue è argomento di ricerche affatto recente intorno al quale fervono ancora le indagini degli sperimentatori: ma per le difficoltà dell'argomento le conclusioni che ne furono tratte non hanno accennato a una concordanza di risultati. I metodi adoperati in tali ricerche sono stati numerosi e svariati. Malassez (1) immergeva i globuli in un siero composto di una soluzione di gomma arabica, solfato di soda e cloruro di sodio, e ne notava la distruzione in un tempo determinato. Landois (2), Biso (3), e recentemente Janowsky (4), misurarono la resistenza degli eritrociti dalla quantità di acqua distillata necessaria ad aggiungersi al sangue (diluito in una soluzione di cloruro sodico sicuramente conservante) per ottenere la distruzione di tutti i globuli. Chanel (5), Lepine (6), osservavano il quantitativo di distruzione globulare in diversi liquidi variamente titolati. Nè meno numerosi furono gli studi delle modificazioni cromatiche e morfologiche dei globuli per effetto

di certi agenti fisici e fisico-chimici: così Laker (7) notava l'effetto sui globuli rossi di una scarica che si sprigionava da una bottiglia di Leyda: della scomposizione elettrolitica del cloruro di sodio mediante una specie di voltametro alquanto modificato, si serviva il Buffa (8) per abbassare gradualmente, piuttosto che colla diluizione, il titolo di una primitiva soluzione di Na Cl conservante tutti i globuli; e recentemente Calugareanu ed Henri (9) determinarono la resistenza degli eritrociti per mezzo della conducibilità elettrica.

L'effetto delle materie coloranti (soluzione sodica 0. 7 °/₀ tinta con l'1-2 °/₀ di violetto di metile), della pressione graduale esercitata sul coprioggetti di un ordinario preparato di sangue, e della varia temperatura, fu oggetto di ricerche numerose da parte del Maragliano (10) e del Castellino (11). Il Petrone (12) e più recentemente il Drago (13) hanno cimentato i globuli rossi in soluzioni iodo-iodurate di varia concentrazione. Lo Schifone (14), adottando i procedimenti del Petrone, si servì del sublimato. Il Marchesini (15) saggiò la resistenza del sangue con soluzioni di ferro, di arsenico e di ioduro di potassio. Il Montesano (16) ha ricercato la varia resistenza degli eritrociti alle soluzioni di Na Cl (soluzione fisiologica), di stricnina, di siero di cavia stricnizzato, al brodo di piocianeo filtrato. E recentemente il Cumbo (17) studiava la resistenza dei corpuscoli rossi di fronte a soluzioni colloidali (gomma e albumina).

Tra tutti i metodi di ricerca, sono stati specialmente oggetto di studio quelli che si valgono delle soluzioni di cloruro di sodio. E in questo genere di ricerche spetta il primo posto all'Hamburger (18), che determinò come concentrazione « isotonica » del sangue, quella che corrispondeva alla soluzione di Na Cl esattamente sufficiente a conservare i globuli rossi. Il Mosso (19) invece volse la sua attenzione alla determinazione di quella soluzione (necessariamente inferiore alla isotonica dell'Hamburger), nella quale pur disciogliendosi buona parte degli eritrociti, resiste tuttavia un numero tale di globuli rossi da far rimanere opalescente la miscela salino-sanguigna, mentre nella soluzione vicina, a concentrazione immediatamente inferiore « tutti i corpuscoli si disciolgono e la soluzione del sangue diviene ben presto opalescente ». Il dato introdotto dal Mosso fu più tardi indicato sotto la denominazione di *resistenza media* dal Viola (20), che riservò la denominazione di *resistenza minima* al dato di Hamburger, e disse *resistenza massima* quella indicata dalla prima soluzione (nella serie di 24 soluzioni di Na Cl gradatamente crescenti di 2 centigrammi, da gm. 0. 20 a gm. 0, 68 per cento) nella quale sebbene non vi sia deposito visibile ad occhio nudo, si trovano al microscopio dei globuli conservati nel fondo della provetta. Ecco come procede questo autore (21): adoperando le 24 soluzioni suddette, immerge in 8 cmc. di ciascuna

(entro speciali tubetti dell'altezza di 10 cm., diametro 1 cm.) due grosse goccie di sangue aspirato direttamente da una vena del braccio mediante la siringa Banti. Mescola quindi rapidamente tutte le soluzioni, e fa 3 osservazioni. Una *immediata*, *per trasparenza*, che permette di notare la *resistenza media* (R_2), data dalla prima provetta con intorbidamento notevole seguente a quelle delle soluzioni più diluite che rimangono limpide ma tinte dalla emoglobina o con leggero intorbidamento — provette di passaggio p, P — (per il sangue umano fisiologico = 0. 38). Una *dopo tre ore*, *a luce incidente*, che permette di notare la *resistenza minima* (R_3) data dalla prima provetta rimasta incolore dopo l'avvenuta sedimentazione dei globuli. Essa segue alle soluzioni più diluite che lasciano superiormente separarsi uno strato di soluzione limpida ma tinta dall'emoglobina (per il sangue umano fisiologico = 0. 48). La terza dopo 24 ore o (come recentemente [21] preferisce l'A.) previa *centrifugazione dopo tre ore* dei tubetti 0. 28, 0. 30, 0. 32, 0. 34, in seguito alla quale restano nel fondo, dopo l'aspirazione della parte superiore del liquido, due goccie circa di sedimento bastanti a fare un preparato microscopico a fresco a denso strato. Essa permette la valutazione della *resistenza massima* (R_1) data dalla prima soluzione che lascia vedere tre, cinque, ecc., globuli rossi benissimo conservati (per il sangue umano normale = 0. 32) « Così condotto, dice il Viola, il metodo soddisfa bene alla valutazione di quel valore complesso che si denomina resistenza del corpuscolo, e permette il rilievo di molti fatti riguardanti i reciproci rapporti delle tre resistenze ». Giustamente l'A. insiste su questi rapporti, e gliene va dato gran merito, poichè lo studio reciproco di essi rese più facile l'avviamento alla difficile interpretazione del fenomeno della resistenza corpuscolare.

Tale procedimento, almeno fra noi italiani, ha incontrato molto favore, quantunque la maggior parte degli AA. abbia trascurata (perchè troppo laboriosa) la ricerca della R_1, la quale, come anche il Viola torna a ripetere, è senza dubbio la più importante. Fu questa la ragione che mi spinse a dare alle mie ricerche un indirizzo del tutto pratico, che mi permettesse di compiere numerose osservazioni al letto degli infermi.

Per lo studio degli eritrociti di R_1 mi son valso della pipetta del contaglobuli Thoma-Zeiss, diluendo il sangue, che viene aspirato direttamente dopo puntura del dito con lancetta Laker, nella proporzione dell'1 : 100 di soluzione di Na Cl 0. 32 per cento. (Può servir bene la pipetta da leucociti, purchè si aspiri il sangue fino alla prima delle 10 suddivisioni). Si agita dolcemente l'istrumento, e fatto un nuovo mescoiamento *dopo 10 minuti*, si compie la numerazione nella cameretta-globulimetro Thoma-Zeiss, avvertendo di far defluire le prime gocce del liquido.

Per un sangue normale ho riscontrato in media 10,000-15,000-

20,000 eritrociti di R_1 (soluz. 0. 32 per cento) in un mmc. di sangue contenente 5,000,000 di globuli. Il rapporto quindi di 15,000 : 5,000,000, ossia di « 3 : 1000 » indicherà il rapporto di resistenza globulare per il sangue umano normale avente per valore globulare = 1.

Il sistema di saggiare la resistenza del sangue mediante speciale numerazione, non è nuovo nella letteratura. Oltre alle ricerche del Malassez (22), dello Chanel (5) e di altri che si valsero di soluzioni diverse dalle cloruro-sodiche, accennerò al primo metodo del prof. Janowsky (23), il quale si servì della pipetta Thoma-Zeiss per diluire un volume di sangue in 200 volumi di soluzione di Na Cl al 0. 4 per cento, che fu ridotta al 0. 3 per cento dal Lang (24), come quella che era più adatta a dimostrare la presenza dei soli eritrociti di massima resistenza. Alle quali titolazioni, come a quella adottata dal Vaquez (25) (0. 38 per cento), preferii la soluzione 0. 32 per cento di Na Cl, bene fissata dal Viola (26) in un suo recente lavoro, dal quale risulta che solo in casi eccezionali la soluzione 0. 30 per cento fu raggiunta come limite di R_1 per il sangue umano normale.

Per lo studio degli altri eritrociti di R_2 e R_3, allo scopo sempre di evitare la puntura di una vena, sia per la spontanea riluttanza (giungente talvolta sino al diniego, come mi era accaduto più volte, specialmente per ricerche ripetute su uno stesso individuo) che mostrano gli infermi nel farsi estrarre 2-3 cc. di sangue per volta da una vena del braccio, sia perchè, come ha detto il Gardini (27), è cosa poco pratica « nè sempre scevra di difficoltà e anche di pericoli », (quantunque il Viola, Messedaglia e Gallani [28] e molti altri ricercatori che eseguirono numerose esperienze sull'uomo traendo il sangue da una vena del braccio colla siringa Banti, asseriscano di non aver mai incontrato alcuna difficoltà e di non aver mai recato il menomo danno al soggetto in esame), ho pensato di ridurre, per così dire, ai minimi termini, il procedimento del Viola, servendomi di 12 tubetti di vetro sub-capillari (*), sempre nuovi per ogni determinazione, ben calibrati (lunghezza 10 cm., diametro 2 mm.) in ciascuno dei quali si lascia penetrare, per due terzi della lunghezza, rispettivamente ognuna delle 12 soluzioni di Na Cl gradatamente decrescenti di 2 cg. da 0. 56 per cento a 0. 34 per cento. La serie dei tubi, fermati orizzontalmente su una stretta striscia di morbida cera è facilmente trasportabile al letto del malato. Facendo affiorare all'orificio di ciascun tubetto la relativa soluzione, si lasciano entrare direttamente circa 2 mmc. di sangue che esce dal polpastrello di un dito punto con una lancetta Laker. Con pochi mo-

---

(*) Furono preparati nel R. Istituto chimico di Roma.

vimenti di altalena si ottiene il perfetto mescolamento della miscela, che si lascia sospesa nel centro del tubetto mediante momentanea chiusura col dito di un orificio di quello, mentre l'altro estremo si fissa perpendicolarmente su uno strato di cera, sul quale sarà bene spargere un lieve strato di vaselina. Allineati i tubetti, riesce facile, secondo gli avvertimenti del Viola, la lettura immediata per trasparenza, indicante la R_2, e la lettura dopo 3-5 ore, a luce incidente, indicante la R_3.

In Italia molti hanno cercato di sciogliere il quesito della praticità del metodo in proposito, come già Limbeck (29) aveva tentato per il metodo di Hamburger. Pur rimandando ai procedimenti adottati dal Manca (30), dal Biso (3), dai francesi Lapicque e Vast (31), dal Gardini (27), dal Baccarani (32), dal Merletti (33), dal russo Janowsky (4), m'interessa accennare le dirette modificazioni al procedimento del Viola eseguite dal Cutore (34) e più recentemente dal Ceradini (35), il quale usò di un mezzo rapido, comodo e preciso, che aveva (come quello del Cutore) il vantaggio di disturbare poco gli ammalati i quali facilmente si prestano alla puntura del dito. In ognuna delle 25 provettine di identica altezza e diametro, contenenti ciascuna cmc. 2 di soluzione di Na Cl a titoli gradatamente crescenti di 0. 02 da 0. 22 per cento a 0. 70 per cento, si depongono mmc. 10 di sangue misurati con una pipetta. La miscela viene dolcemente agitata, appena versato il sangue, e poi lasciata in riposo per 24 ore su apposito sostegno, essendo tappate le provettine. Le letture delle R_2 e R_3 si fanno secondo gli avvertimenti del Viola.

Ho preferito tuttavia il procedimento da me sopra esposto, per il vantaggio della estrema praticità non solo, ma anche della diretta immissione del sangue nella soluzione salina, evitando così la possibilità della coagulazione del sangue, come pure del facile contatto del sangue stesso col vetro delle provette adoperate dagli autori, per le quali cause (Fulloni [36]) possono ingenerarsi errori nella lettura delle resistenze. Del resto, l'aver io riscontrato, in molteplici esami fatti su individui normali, i medesimi valori stabiliti dal Viola per la R_2 e la R_3, e l'aver confrontato in due esami immediatamente successivi, eseguiti sullo stesso individuo sano o malato, una perfetta identità dei valori stessi, mi fa credere che i risultati ottenuti debbano avere, se non altro, un significato sicuramente comparativo.

Oltre agli esami delle R_2 e R_3 e dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32 per cento Na Cl (G. R_1 0. 32), ho sempre notato contemporaneamente il numero delle emazie coll'apparecchio Thoma-Zeiss, la ricchezza in emoglobina (Hb) coll'emometro di Fleischl, il valore globulare (V. G.) rispettivo, e il rapporto (per 1000) dei globuli di R_1 (Rapp. R_1).

I malati furono scelti all'ospedale di Santo Spirito nelle sale della Cli-

nica medica, Benedettina (prof. Rossoni), e Alessandrina (prof. Bignami), e all'ospedale di San Giovanni nella corsia Regina Margherita (prof, Arcangeli). Ai suddetti professori che mi fornirono gentilmente un prezioso materiale di studio, sento qui il dovere di esprimere tutta la mia gratitudine.

CASISTICA.

I. *Clorosi.* — C. Venanzia, anni 20. Complessione robusta. Dice di sentirsi debole da un mese. Primo esame del sangue fatto il giorno d'ingresso all'ospedale:

« Hb = 40; emazie = 3,300,000; V. G. = 0. 60; G. R_1 (0.32) = 200,000; rapp. di R_1 = 60:1000; R_2 = 0.34 (P)-0.36; R_3 = 0.50 ».

Dopo 6 giorni di cura ferruginosa (Blaud) e riposo: notevole miglioramento.

« Hb = 55; emazie = 4,300,000; V. G. = 0.63; G. R_1 (0.32) = 75,000; rapp. di R_1 16:1000; R_2 = 0.36; R_3 = 0.48-0.50 ».

II. *Clorosi.* — T. Eugenia, anni 12. Robusta. È da due giorni all'ospedale.

« Hb = 32; emazie = 4,250,000; V. G. = 0.37; G. R_1 (0.32) = 300,000; rapp. di R_1 = 70:1000; R_2 = 0.34; R_3 = 0.48 ».

III. *Clorosi.* — S. Placida, anni 17. Abbastanza robusta. Dice di essere anemica da 4 mesi. Fa da 5 giorni la cura del ferro (pillole Blaud) e dell'olio di fegato di merluzzo.

« Hb = 48; emazie = 4,800,000; V. G. = 0.50; G. R_1 (0.32) = 150,000; rapp. di R_1 = 31:1000; R_2 = 0.34; R_3 = 0.48-0.50 ».

Dopo 17 giorni di cura ferruginosa e riposo, notevole miglioramento.

« Hb = 68; emazie = 4,750,000; V. G. = 0.73; G. R_1 (0.32) = 85,000; rapp. di R_1 = 17:1000; R_2 = 0.36; R_3 = 0.48 »

IV. *Clorosi.* — N. Teresa, anni 20. Dice di essere anemica da molto tempo. Migliorò più volte in seguito alla cura del ferro, sospesa la quale andava nuovamente soggetta a facili ricadute.

« Hb = 38; emazie = 3,000,000; V. G. 0.63; G. R_1 (0.32) = 50,000; rapporto R_1 = 13:1000; R_2 = 0.38-0.40; R_3 = 0.48-0.50 ».

Dopo 12 giorni di cura ferruginosa e riposo. Notevole miglioramento.

« Hb = 70; emazie = 4,500,000; V. G. = 0.77; G. R_1 = 62,000; rapporto R_1 = 13:1000; R_2 = 0.36; R_3 = 0.48 ».

Dopo altri 10 giorni (c. s.).

« Hb = 78; emazie = 4,600,000; V. G. = 0.84; G. R_1 = 48,000; rapporto R_1 = 10:1000 ».

V. *Clorosi.* — F. Agnese, anni 28. Endocardite reumatica pregressa. Lieve insufficienza e stenosi mitralica. Fa da 10 giorni la cura del ferro e dell'olio di fegato.

« Hb = 55; emazie = 4,500,000; V. G. = 0.61; G. R_1 = 150,000; rapporto R_1 = 33:1000; R_2 = 0.36-0.38; R_3 = 0.50 ».

Dopo 15 giorni. Miglioramento.

« Hb = 65; emazie = 4,500,000; V. G. = 0.73; G. R_1 = 90,000; rapporto R_1 = 20:1000 ».

VI. *Clorosi.* — T. Angela, anni 19, infermiera. Si sente debole da 6 mesi. Esame fatto il giorno dopo l'ingresso all'ospedale:

« Hb = 50; emazie = 4,250,000; V. G. = 0.58; G. R_1 = 75,000; rapporto R_1 = 17:1000; R_2 = 0.34-0.36; R_3 = 0.48 ».

VII. *Clorosi.* — P. Fermina, anni 14. Debole. Mucose assai pallide. Soffio anorganico presistolico alla punta del cuore. Pochi giorni fa ebbe febbre e tosse.

« Hb = 40; emazie = 4,750,000; V. G. = 0.42; G. R_1 = 90,000; rapporto R_1 = 19:1000; R_2 = 0.36; R_3 = 0.50 ».

Dopo 10 giorni di cura ferruginosa e riposo:

« Hb = 55; emazie = 4,900,000. V. G. = 0.56; G. R_1 = 80,000; rapporto R_1 = 16:1000; R_2 = 0.36; R_3 = 0.50 ».

VIII. *Clorosi lieve.* — D. L. Filomena, anni 20. Aspetto buono. Mucose leggermente pallide. È da 5 giorni all'ospedale. Prende ferro da due giorni.

« Hb = 80; emazie = 5,100,000; V. G. = 0.78; G. R_1 = 35,000; rapporto R_1 = 7:1000; R_2 = 0.36 (P)-0.38; R_3 = 0.48 ».

I casi N. I a VIII di clorosi, dimostrano: diminuzione costante del valore globulare che torna ad aumentare gradatamente nella fase di miglioramento; e aumento costante del numero dei G. di R_1 (0.32) che torna gradatamente a diminuire durante il miglioramento; aumento pressochè costante della R_2 (1-2, soluz.); diminuzione quasi costante ma lieve dello R_3,

Se è vero, come ammette il Viola (20). che il gruppo dei globuli di *massima resistenza* rappresenta « il contingente nuovo che alla gran massa del sangue, continuamente distruggentesi, viene dagli organi ematopoietici », e ciò in base ad alcune ricerche cliniche e sperimentali, come per esempio vien dimostrato dall'aumento del numero dei globuli resistenti che si verifica durante l'ematopoiesi consecutiva ai salassi [Viola e Jona (37)], durante l'ematopoiesi da allattamento [Viola (38)], e nella ricostituzione della massa sanguigna nelle anemie post-malariche [Viola (20)], dovremmo dalle nostre ricerche concludere per una aumentata moltiplicazione delle emazie in una prima fase di riparazione nella Clorosi [come già aveva ammesso l' Hayem e confermato l'Arcangeli (39)], e in una loro relativa diminuzione nella seconda fase di perfezionamento, in cui la cura ferruginosa e il riposo essenzialmente dimostrano i benefici effetti: maggior permanenza dei globuli giovani nel loro organo formatore, minor fuoriuscita dei medesimi, miglior composizione nel senso di essere più colorati e completi [Poggi (40)].

Ma il problema è complesso. Secondo l' Hamburger (41), tre fattori concorrerebbero allo svolgimento del fenomeno della cosiddetta resistenza del corpuscolo (Rc): a) *la pressione osmotica* p *della soluzione* (*flüssigkeit*) *intraglobulare* (è chiaro che quanto più sarà elevata la densità molecolare del paraplasma, cioè del liquido contenuto nelle maglie del reticolo protoplasmatico, tanto maggiore sarà l'assorbimento dell'acqua in una data

soluzione ipoisotonica, e il reticolo verrà disteso fino alla globulolisi): b) *il volume percentuale* Vi *della soluzione intraglobulare* (se scarso ne sarà il volume, sarà pure scarso l'assorbimento dell'acqua nelle soluzioni ipoisotoniche, e il corpuscolo potrà resistere a soluzioni molte più diluite, prima che il distendimento del reticolo sia giunto agli estremi limiti tollerabili): c) *la resistenza specifica del reticolo protoplasmatico* Rp *al distendimento.* E riassume in una formula la *resistenza corpuscolare* come una funzione dei tre valori anzidetti:

$$Rc = \Phi\ (p,\ Vi,\ Rp).$$

Nella clorosi si potrebbe tentare l'applicazione di questa formula per la spiegazione dell'aumento del numero dei globuli di R_1. Così la diminuzione notevole nei globuli clorotici delle sostanze solide e particolarmente dei sali di K, Na e Ca [come dimostrarono Kossler, Quinquaud, Monari e Plessi (42)], la diminuzione in genere del volume del corpuscolo stesso (Andral, Hayem, Moriez, Arcangeli, ecc.), farebbero ammettere una minore corrente osmotica di acqua dall'esterno nell' interno del globulo, che dovrà quindi apparire d'una resistenza maggiore alle soluzioni saline ipoisotoniche. Ma non tutti i globuli resistono ugualmente: si potrebbe ammettere che la *resistenza protoplasmatica* (Rp) fosse maggiore in alcuni, minore in altri, forse in rapporto all'età loro, oppure emettere l'ipotesi che la varia resistenza degli eritrociti fosse in rapporto con la loro varia capacità emoglobinica, per usare una frase del Riva (43).

Ammettendo col Viola che i globuli giovani siano i più resistenti, poichè, come generalmente si afferma, essi sono più poveri d'emoglobina dei globuli adulti, si potrebbe credere che i globuli giovani si comportassero, per la resistenza alle soluzioni saline ipoisotoniche, come il sangue venoso in confronto di quello arterioso, il quale ultimo, come fu dimostrato dall' Hammarsten (44), dal Gabbi (45) e dal Vivenza (46), mostra una *resistenza inferiore* forse dovuta alla maggiore attività di scambi dei corpuscoli arteriosi stessi. Così, nella clorosi, potremmo spiegare l'aumento del numero dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32 per cento Na Cl per la « minorata capacità alla fissazione di O^2 del globulo clorotico », come ha confermato il Monari (47) e già sostenuto il Quinquaud (48) che aveva trovato l'assorbimento di O^2 pel sangue clorotico diminuito in proporzione alla diminuzione di Hb.

La *resistenza media* (R_2) nella clorosi in genere si è mostrata satellite della *resistenza massima*. Dato infatti che nell'organismo clorotico circola un numero molto forte di globuli rossi resistenti alla soluzione 0. 32 per cento Na Cl, era ovvio che anche in soluzione di concentrazione inferiore alla 0. 38 per cento (indicata dal Viola come cifra della R_2 in un organismo

normale) si dovesse trovare una quantità tale di globuli conservati da rendere torbida la miscela salino-sanguigna. Così in alcune malate l'abbiamo veduta avvicinarsi alla R_1 (nei casi I, II, III. VI, l' intorbidamento avvenne già alla soluzione 0. 34 per tornare verso il normale nel periodo del miglioramento: casi I e III).

La *resistenza minima* (R_3) invece, alla quale furono specialmente rivolte le ricerche degli autori, fu trovata in genere indebolita nel periodo acuto della clorosi, e approssimantesi alla norma fino a raggiungerla durante e dopo il miglioramento. Notevole diminuzione riscontrarono il Ventrini (49) ($R_3 = 0.72 — 0.76$; dopo la cura ferruginosa $= 0.52 — 0.54$), il Fedeli (50) che ammette in generale nella clorosi una diminuzione del valore isotonico del globulo, il Fulloni (36) ($R_3 = 0.56$; dopo il miglioramento 0. 52), l'Aporti (51) (come media di 12 casi: $R_3 = 0.54 — 0.60$; dopo la cura $= 0.50 — 0.54$), e così l'Accorimboni (52) ($R_3 = 0.50 — 0.52$; dopo il miglioramento [34 giorni] : $= 0.42 — 0.44$), l'Arcangeli (39) i cui risultati collimano in genere con quelli ottenuti da noi ($R_3 = 0.50$; dopo la cura $= 0.48$, cioè il ritorno al normale).

Questo approssimarsi alla norma della R_3 indebolita nel periodo acuto della clorosi, è un fatto che dipende esclusivamente dall'azione del ferro, come crede il Ventrini? Costui ammette una combinazione dei sali ferrosi (introdotti ipodermicamente) colle sostanze albuminoidee del sangue, la quale renda più stretto il nesso fra l'emoglobina e lo stroma. A questa ipotesi non è propenso l'Aporti, il quale pur notando il rapido aumento di R_3 dopo una iniezione di ferro, attribuisce tale fenomeno ad un fatto fisico, causato da una modificazione che con l'aggiunta di ferro si porta nella concentrazione molecolare del mestruo. L'Arcangeli dà un'altra spiegazione, più convincente. Quando le malate sono messe in riposo, i globuli alterati, invecchiati, in via di necrobiosi, del sangue clorotico, non si distruggono; di qui l'abbassamento dell' isotonia minima: sotto l'uso del ferro questi globuli vecchi sono sostituiti da nuovi, più perfetti; da qui l'aumento dell'isotonia minima che si avvera verso la guarigione. L' ipotesi è senza dubbio felice: non possiamo tuttavia credere che l'abbassamento della R_3 nell'acme della malattia sia dovuto a una più lunga vitalità dei globuli già alterati, dovuta al riposo in cui sono messe le inferme. Già alcuni esami da noi e dall'Arcangeli stesso eseguiti il giorno medesimo o il giorno dopo l'ingresso delle inferme all'ospedale, han dimostrato una R_3 bassa, senza che avesse potuto influire il brevissimo riposo goduto.

Normalmente (Viola) non circolano globuli rossi di bassa resistenza (oltre 0.48 per cento nell'uomo): eppure, come risulta da numerose ricerche del Manca (53) e del Viola (26) intorno alla legge dei coefficienti isotonici dei globuli rossi del sangue conservati fuori dell'organismo, si sa che

questi possono conservarsi morfologicamente e, dal punto di vista delle loro funzioni fisico-chimiche, inalterati ben oltre i limiti della *resistenza minima* fisiologica. Molto probabilmente, in circolo, come crede il Viola (54), « intervengono altri *poteri regolatori*, che arrestano la loro circolazione, « non appena l'età fa abbassare la loro resistenza... La regolazione della « resistenza globulare minima sulla cifra 0. 48 molto più verosimilmente « si deve pensare mantenuta da quegli organi (fegato e milza) che già « per altri indizi sono dai fisiologi ritenuti da molto tempo quali sedi di « distruzione globulare. Essi sarebbero quelli che, con un'azione continua, « tratterrebbero nel loro parenchima i globuli discesi oltre i limiti della « resistenza minima fisiologica, utilizzandoli ad altro scopo ». Riferendosi a tale ragionamento, si potrebbe pensare che nel periodo acuto della clorosi, sia rallentata la funzione distruttrice del fegato e della milza, donde possibilità di trovare in circolo globuli rossi di età più inoltrata con resistenza minima oltre i limiti fisiologici. A questa supposizione parrebbe contraddire la frequenza del tumor di milza (Chwostek, Clément, Arcangeli) e l'urobilinuria: i quali fatti però non ci dicono che l'ematolisi nella clorosi debba essere costantemente continua; anzi sappiamo [Cavazza (55)] che l'urobilinuria si avvera solamente nel periodo in cui la malattia si stabilisce, o nei periodi di peggioramento. È appunto in questi casi « in cui c'è stata una rapida distruzione globulare poco prima, che l'isotonia minima può non essere diminuita » (Arcangeli, loc. cit. in un caso $R_3 = 0.46$). Ecco perchè le ricerche ematologiche degli autori nella clorosi han condotto a risultati diversi: a seconda del momento di malattia in cui vengono eseguite tali ricerche, debbono variare i risultati stessi.

IX. *Anemia in paziente con enterocolite ulcerosa.* — M. Renato, anni 9. Da nove mesi soffre di diarrea, con feci liquide miste a sangue (non vi si rinvennero bacilli tubercolari). È debole e pallido. Iniezioni di ferro e arsenico:

« Hb = 30; emazie = 4.000,000; V. G. = 0. 30; G. R_1 (0. 32 per cento) = 1,300,000; Rapp. di R_1 = 325 : 1000; R_2 = 0. 30-0. 32; R_3 = 0, 44 ».

Dopo 20 giorni: notevole miglioramento. Feci meno abbondanti senza traccia di sangue:

« Hb = 50; emazie = 4,500,000; V. G. = 0. 55; G. R_1 = 1,125,000; Rapporto R_1 = 250 : 1000; R_2 = 0. 32-0. 34; R_3 = 0. 46 ».

Dopo altri 8 giorni: esce dall'ospedale molto migliorato. Colorito delle mucose sempre pallido:

« Hb = 50; emazie = 4,000,000; V. G. = 0. 62; G. R_1 = 1,000,000; Rapp. R_1 = 250 : 1000 ».

Cioè attiva ematopoiesi, per l'aumento del numero dei globuli giovani resistenti alla soluzione 0. 32, (valore globulare bassissimo), R_2 che coincide con la soluzione 0. 32, aumento relativo della R_3 (di due soluzioni):

Dopo 20 giorni di cura l'organismo mostra meglio l'avviamento alla

riparazione: diminuzione dei globuli giovani (coincide l'aumento del valore globulare), la R_3 è solamente aumentata di una soluzione.

X. *Anemia in paziente con tubercolosi polmonare incipiente.* — C. Lorenzo, anni 33. Bracciante. Afferma di essere stato robustissimo, mentre ora è andato sempre più indebolendosi. Fu soggetto a rinorragie (anche un mese fa). Da 3 mesi ha febbre, tosse, sudore, espettorato talora sanguigno. Pochi giorni fa ebbe scariche diarroiche frequenti.

« Hb = 50; emazie = 5,800,000; V. G. = 0. 43; G. R_1 = 2,125,000; Rapporto di R_1 = 365 : 1000; R_2 = 0. 32; R_3 = 0. 44 ».

Questo caso dimostra pure moltissimi globuli resistenti alla soluzione 0. 32 (valore globulare molto basso), e fusione della R_2 con la R_1, aumento della R_3 (di due soluzioni), aumento del numero dei globuli rossi (ispessimento).

Differenza notevole invece dai due precedenti ci dimostrano i seguenti casi di *anemia in carcinomatosi.*

XI. *Cancro dello stomaco.* — I. Giuseppe, anni 45. Facchino. Forte bevitore. In due mesi di degenza in Clinica è diminuito in peso di Kg. 3.800. Ha avuto ripetute melene.

« Hb = 20; emazie = 2,000,000; V. G. = 0. 50; G. R_1 = 200,000; Rapporto R_1 = 100 : 1000; R_2 = 0. 34; R_3 = 0. 52 ».

Dopo 20 giorni: non più sangue nelle feci. Relativo miglioramento: « Hb = 30; emazie = 2,500,000; V.G. = 0. 60; G. R_1 = 250,000; Rapporto R_1 = 100 : 1000; R_2 = 0. 34; R_3 = 0. 52 ».

L'infermo muore dopo 2 mesi con segni di metastasi al fegato.

XII. *Cancro dello stomaco.* — V. Ercole, anni 53. Fu malarico. Stato di dimagrimento molto avanzato. Pelle paglierina, mucose pallide. Nello stomaco assenza di HCl, presenza di acido lattico:

« Hb = 25; emazie = 2,000,000; V. G. = 0. 62; G. R_1 = 75,000; Rapporto R_1 = 37 : 1000; R_2 = 0. 36; R_3 = 0. 52 ».

Dopo 23 giorni: nessun miglioramento:

« Hb = 25; emazie = 2,300,000; V. G. = 0. 54; G. R_1 = 87,500; Rapporto R_1 = 38 : 1000; R_2 = 0. 34-0. 36; R_3 = 0. 52 ».

In questi casi coll'aumento delle R_1 e R_2 coincide una diminuzione della R_3. E tale in genere fu il risultato degli autori, come dimostrano le recenti ricerche di Viola e Tormene (56), oltre ai casi non sempre concordi del Maragliano (57), dello Chanel (5), del Fulloni (36), dell'Aporti (51), oltre alle belle ricerche dello Janowsky (4) e del Lang (24) sul cancro dello stomaco, del Donati (58), del Veyrassat (59).

L'aumento delle R_1 e R_2 nei cancerosi, si potrebbe spiegare, secondo il Viola (60) e Viola e Tormene (56), per la circolazione nell' organismo di sostanze emo-anatonistiche che hanno azione elettiva sui globuli di resistenza maggiore. Nell'XI caso però, il forte aumento della R_2 deve trovare anche una ragione in una certa ematopoiesi consecutiva alle perdite di sangue subite: anche Viola e Tormene, in una inferma con carcinoma dell'utero, con anemia pronunciata per perdite sanguigne uterine, trovarono aumentata di 2-3 soluzioni (0. 34-0. 32) la R_2, e il Donati in un caso di ipernefroma maligno del rene sinistro, con ematuria, riscontrò

$R_2 = 0.30$; $R_3 = 0.50$: un mese dopo la nefrectomia $= R_2 = 0.34$; $R_3 = 0.48$.

Piacemi qui notare a proposito dell'XI caso suddetto, come durante la degenza dell'infermo non si ebbero altri dati sufficienti per ammettere con sicurezza un carcinoma dello stomaco, e come fosse ammessa per diagnosi più probabile una esulcerazione cronica della mucosa dello stomaco. Solo il risultato dell'autopsia potè rivelare ciò che l'esame della resistenza del sangue, aveva già fatto supporre 3-4 mesi circa prima della morte.

XIII. *Anemia in paziente con tubercolosi polmonare incipiente.* — B. Adele, anni 34. Partorì un mese fa. È debolissima e assai pallida. Da 15 giorni prende olio di fegato di merluzzo e pillole Blaud.

« Hb = 55 ; emazie = 4,500,000 ; V. G. = 0. 61 ; G. R_1 = 53,000 ; Rapporto di R_1 = 12 : 000 ; R_2 = 0. 40 ; R_3 = 0. 52 ».

XIV. *Anemia post abortum. Tubercolosi polmonare incipiente.* — A. Angela, anni 23. Ha abortito da 5 giorni. È debolissima. Stamane emottisi. Febbre serotina. Molto pallida.

« Hb = 50 ; emazie = 3,750,000 ; V. G. = 0. 66; G. R_1 = 2000; Rapporto R_1 = 1/2 : 1000 ; R_2 = 0. 42 ; R_3 = 0. 52 ».

Dopo 14 giorni notevolmente migliorata. Da due giorni non ha febbre.

« Hb = 70 ; emazie = 4,300,000 ; V. G. = 0. 81 ; G. R_1 = 52,000 ; Rap- R_1 = 12 : 1000 ; R_2 = 0. 40-0. 42 ; R_3 = 0. 50 ».

Dagli esami di queste due inferme debolissime, risulta evidente la diminuzione nella prima della R_2 (una soluzione) e R_3 (2 soluzioni), nella seconda della R_2 (due soluzioni) e R_3 (due soluzioni), nonchè del numero dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32. La prima ha partorito da un mese e fa da 15 giorni la cura ricostituente e ferruginosa : l'ematopoiesi ne risente (Rapp. R_1 = 12 : 1000), quantunque non tanto rispetto al piuttosto basso valore globulare (0. 61) ; e tanto meno nella seconda inferma, nella quale pur con valore globulare bassissimo, coincide una forte diminuzione del numero dei globuli di R_1.

Si direbbe che nella tubercolosi circolino delle sostanze ad azione emocatatonistiche, che abbassano cioè la resistenza del sangue (Κατά e τονόω, Bottazzi [83]), l'effetto delle quali non potemmo veder dimostrato nell'infermo del caso n. X, forse a causa dell' ispessimento del sangue (vedi casi n. XXXI a XXXIV). Il Maragliano (57) in 11 casi d' infezione tubercolare, trovò costantemente diminuzione della resistenza del sangue, e un aumento col miglioramento. Diminuzione di resistenza trovò pure il Fulloni (36) in 4 infermi, in alcuni dei quali ebbe a notare l'accentuarsi della diminuzione della resistenza stessa (specialmente la R_3) col peggioramento della malattia. Nell'inferma del caso n. XIV, lo studio (in genere così trascurato dalla maggior parte degli autori) dei globuli di R_1 che si

dimostrarono di numero molto inferiore alla norma, poteva far pensare che o l'ematopoiesi fosse assai torpida, o che gli organi ematopoietici risentissero della debolezza generale dell'inferma creando globuli non resistenti alla soluzione 0. 32.

Nel digiuno, per esempio, come fu dimostrato da Molon e Gasparini (61), « la diminuzione di resistenza delle emazie non dipende dalle « alterate condizioni del plasma, ma molto più probabilmente dalla pro- « gressiva denutrizione delle emazie stesse, partecipanti al digiuno come « ogni altra cellula dell'organismo ». Il Bottazzi (62) dimostrò che nella inanizione i globuli progressivamente s'impoveriscono d'albumina. In questi casi di dimagrimento cellulare, è probabile, come crede il Viola (63) che, mentre il volume protoplasmatico del globulo rosso va diminuendo, venga aumentando quello della soluzione intraglobulare, donde diminuzione della resistenza secondo i concetti di Hamburger (41). Nell'inferma suddetta, col riposo e le cure, con la cessazione della febbre, coincidette il rialzamento della debole resistenza del sangue: così diminuite di una sola soluzione le R_2 e R_3: aumentato abbastanza notevolmente il rapporto dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32 (12 : 1000): aumentato il numero totale dei globuli rossi.

Che uno stato cachettico o di forte debolezza possa contribuire a rendere forse meno attiva l'ematopoiesi o meno resistente il globulo rosso, ci parrebbe dimostrato dai casi seguenti:

XV. *Anemia semplice in soggetto con abito linfatico* — S. Giovanni, anni 11. Anemia delle mucose. Polso piccolo, intermittente:

Hb = 50; emazie = 4,000,000; V. G. = 0. 62; G. R_1 = 16,000; Rapporto R_1 = 4 : 1000; R_2 = 0. 34 (P)-0. 36; R_3 = 0. 48 ».

Dopo un mese: notevole miglioramento:

« Hb = 75; emazie = 4,200,000; V. G. = 0. 89; G. R_1 = 18,000; Rapporto R_1 = 4,3 : 1000 ».

XVI. *Diabete mellito.* — G. Mario, anni 37. Bevitore. Ebbe malaria 12 anni fa. Da oltre due mesi ha notato dimagrimento e indebolimento sensibile. Urine giallo-chiare; quantità cmc. = 6000, peso specifico = 1032; zucchero 4 per cento; acetone e acido diacetico:

« Hb = 80; emazie; 4,500,000; V. G. = 0. 88; G. R_1 = 8000; Rapp. di R_1 = 1.8 : 1000; R_2 = 0. 38 (P)-0. 40; R_3 = 0. 46 ».

Dopo 21 giorni di notevole miglioramento: Urine 4000/1030, glucosio 2,3 per cento, acetone in diminuzione:

« Hb = 80; emazie = 5,000,000; V. G. = 0. 90; G. R_1 = 16,000; Rapporto di R_1 = 3,2 : 1000; R_2 = 0. 36 (p)-0. 38 (P)-0. 40; R_3 = 0. 46-0. 48 ».

XVII. *Cirrosi capsulare da periepatite cronica e peritonite cronica generalizzata.* — C. Alfredo, anni 13. È all'ospedale da un anno. Deperito. Ascite considerevole (fu fatta più volte la paracentesi).

« Hb = 88; emazie = 5,000,000; V. G. = 0. 88; G. R_1 = 25,000; Rapporto di R_1 = 5 : 1000; R_2 0. 36; R_3 = 0. 46 ».

Nei quali casi la diminuzione del valore globulare, con un rapporto di resistenza pressochè normale, starebbe ad indicare lo stato patologico degli organi ematopoietici. Nei primi due, il miglioramento notevole dopo un mese di riposo e di cure, coincide con quello dello stato del sangue, poichè si avvera l'innalzamento del valore globulare, e un certo proporzionale aumento dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32.

Lo stesso potrebbe dirsi per i seguenti:

XVIII. *Cachessia da malaria cronica.* — C. Emilio, anni 3. Stato di nutrizione generale estremamente cadente.

« Hb = 50; emazie = 4,000,000; V. G. = 0. 62, G. R_1 = 10,300, Rapporto R_1 = 2. 5 : 1000; R_2 = 0, 36-0. 38; R_3 = 0. 42-0. 44 ».

XIX. *Anemia da malaria cronica.* — M. Luigi, anni 32 Enorme tumore di milza. È convalescente di polmonite.

« Hb = 30-35; emazie = 2,000,000; V. G. = 0. 80; G. R_1 = 32,000; Rapp. R_1 = 16 : 1000; R_2 = 0. 34-0. 36; R_3 = 0. 44 ».

(Dell'aumento contemporaneo delle tre resistenze in questo primo esame, ci occuperemo in seguito: v. caso XXIX).

Dopo 23. giorni. Sempre molto debole:

« Hb = 48; emazie = 3,500,000; V. G. = 0. 68; G. R_1 = 15,000; Rapporto R_1 = 4. 3 : 1000; R_2 = 0. 38-0. 40; R_3 = 0. 46 ».

XX. *Anemia da malaria cronica.* — C. Gaetano, anni 57. Contadino robusto.

« Hb = 48; emazie = 3,000,000; V. G. = 0. 80; G. R_1 = 150,000; Rapporto R_1 = 50 : 1000; R_2 = 0. 36-0. 38; R_3 = 0. 44 ».

In questi casi però troviamo un dato variato: l'aumento della R_3.

Anche il Viola (20) e il Cutore (34), riscontrarono spesso questo aumento isolato della R_3 nei malarici. « Fino a dimostrazione contraria si può ritenere, così spiega il Viola [loc. cit. (63), pag. 43], che, allorquando in condizioni fisio-patologiche variate osserveremo cambiamenti isolati della R_3 (R_1 e R_2 invariate), penseremo a veleni penetrati nel sangue (p. es. malaria) ». Si tratterebbe dunque di agenti ad « azione tossica » che alterano la resistenza specifica del protoplasma. Ma come agirebbero questi veleni? Ecco un punto complesso. È facile spiegare (Viola) l'aumento della R_3 durante l'invasione dell'accesso febbrile intermittente: in questo caso la distruzione istantanea dei globuli rossi più deboli dovuta all'azione dei parassiti e delle sostanze tossiche da essi prodotte ci dimostra uno spostamento apparente e non una variazione della resistenza di determinati globuli che si sieno alterati nelle loro proprietà diosmotiche.

Diversa deve essere la spiegazione nei casi di anemia cronica da malaria, nei quali la cifra dei globuli rossi non si abbassa più sensibilmente o soltanto di poco dopo gli accessi febbrili. Il Bignami (64) crede che ciò avvenga per lo stabilirsi di una immunità relativa che i malarici recidivi acquistano rispetto all'azione anemizzante della malaria, azione

dovuta probabilmente a una tossina speciale d'origine parassitaria. Immunità simile, acquistano, fino ad un certo punto, gli animali trattati con veleni emolitici. Nei cani avvelenati con pirodina, Bignami e Dionisi (65) videro che in principio anche dosi relativamente piccole di veleno riducevano rapidamente della metà i globuli rossi, mentre non avevano più tale potere deglobulizzante dimostrato la prima volta se, sospeso l'esperimento, lo si riprendeva quando la cifra dei globnli rossi aveva nuovamente raggiunto il normale o quasi. Similmente parallelo a questo progressivo adattamento dei globuli rossi all'azione specifica delle presunte tossine prodotte dai parassiti malarici, possiamo ritenere l'aumento della loro R_3 alle soluzioni saline ipoisotoniche (aumento vero di R_3 in confronto dell'aumento apparente cagionato dalla distruzione dei globuli rossi più deboli in seguito ai primi accessi malarici).

La diminuzione del numero degli eritrociti resistenti alla soluzione 0. 32, osservata negli infermi XVIII e XIX, non è da maravigliare, poichè sappiamo quanto spesso sia deficiente [Bignami, loc. cit. (64), pag. 275] negli anemici e nei cachettici da malaria cronica l'attività degli organi ematopoietici e specialmente del midollo delle ossa (midollo giallo o gelatinoso o sieroso, malgrado lo stato anemico grave). Ciò non esclude che nei casi gravi l'ematopoiesi possa rimanere attiva (come nell'infermo XX, semplice anemia da malaria cronica, contadino robusto).

Che nei malarici recidivi la distruzione dei globuli rossi, forse per l'aumentata resistenza di questi, sia lieve sotto l'influsso dei nuovi accessi e quindi anche l'ematopoiesi possa rimanere pressochè nei limiti normali, ci vien dimostrato dai seguenti tre casi di febbri malariche:

XXI. *Malaria cronica. Quartana doppia*, — M. Santa, anni 50. Campagnuola. Ebbe due anni fa febbri quotidiane per 3 mesi. Febbri quotidiane (terzana doppia) un anno fa. Entra all'ospedale dicendo di aver di nuovo da qualche tempo le febbri ogni 3 giorni.

1° esame fatto 24 ore dopo l'accesso:

« Hb = 68; emazie = 3,750,000; V. G. = 0. 90; G. R_1 = 16,000; Rapporto R_1 = 4. 2 : 1000; R_2 0. 38-0. 40; R_3 = 0. 44-0. 46 ».

2° esame dopo due giorni dell'unico accesso avvenuto nell'intervallo di 6 giorni. Cefalea. Debolezza. Prende chinino:

« Hb = 55; emazie = 3,500,000; V. G. = 0. 78; G. R_1 = 20,000; Rapporto R_1 = 5. 7 : 1000; R_2 = 0. 38; R_3 = 0. 44 ».

XXII. *Infezione malarica recidiva. Terzana doppia.* — B. Alberto, anni 19. Bracciante. Robusto. Otto mesi fa ebbe 10 accessi febbrili. Ha nuovamente le febbri da un mese. Leucociti 2300 per millimetro cubo.

1° esame fatto durante l'acme del periodo febbrile (ore 11 antimeridiane):

« Hb = 65; emazie = 3,250,000: V. G. = 1; G. R_1 = 12,500; Rapporto R_1 = 3. 8 : 1000; R_2 = 0. 34-0. 36; R_3 = 0. 44 ».

2° esame fatto poco prima dell'accesso (dopo 21 ore dal precedente):

« Hb = 50; emazie = 3,600,000; V. G. = 0. 69; G. R_1 = 20,000; Rapporto R_1 = 5. 5 : 1000; R_2 = 0. 36; R_3 = 0. 44 ».

3° esame, dopo 6 giorni. Non ha avuto più febbre:

« Hb = 65; emazie = 4,000,000; V. G. = 0. 81; G. R_1 = 20,000; Rapporto R_1 = 5 : 1000; R_2 = 0. 36-0. 38; R_3 = 0. 44 ».

XXIII. *Infezione malarica recidiva. Terzana primaverile.* — P. Giacomo, anni 39. Ex militare. Robusto. Ebbe l'anno scorso per più mesi febbri malariche dell'identico tipo. Cefalea luetica (iniez. ipod. di sublimato).

1° esame fatto nella defervescenza del periodo febbrile:

« Hb = 90; emazie = 5,250,000; V. G. = 0. 85; G. R_1 = 18,000; Rapporto R_1 = 3. 4 : 1000; R_2 = 0. 38; R_3 = 0, 44 ».

Dopo 15 giorni: da qualche giorno non ha più febbre. La cefalea notturna è cessata:

« Hb = 90; emazie = 5,000,000; V. G. = 0. 90: G. R_1 = 35,000; Rapporto R_1 = 7 : 1000; R_2 = 0. 36; R_3 = 0. 46 ».

Questi casi dimostrano come il rapporto di resistenza (indicante la quantità per 1000 dei globuli giovani) è rimasto pressochè normale, come quasi normale o leggermente diminuito è stato il valore globulare. Chè se in seguito agli accessi febbrili pure una leggiera distruzione di globuli è avvenuta, e il valore globulare è diminuito, una ematopoiesi un poco più attiva è venuta a compensare le perdite subite.

Questo compenso dopo la distruzione globulare è ovvio. Il Viola (20) in un caso di infezione terzanaria *primitiva* aveva potuto constatare già dopo il 4° accesso un aumento della R_2 da 0. 38 a 0. 32 (ematopoiesi riparatrice attivissima), che coincideva coll'aumento della densità del sangue.

È appunto in questi casi che i globuli di R_1, i più giovani, sarebbero l'indice di una più o meno attiva ematopoiesi.

Ma, come vedremo fra poco, non è sempre così. È vero che il Viola fin dal 1894 dimostrò essere appunto i globuli giovani quelli che resistono alla soluzione 0. 32, e recentemente torna a ripetere [(26) p. 68], come resti « notevole la fissità del valore di R_1 nell'uomo in cui parrebbe che gli organi emopoietici non fabbrichino globuli rossi di resistenza superiore a 0. 32, in condizioni normali (eccezionalmente anche a 0. 30) ». E noi che nel caso precedente e in alcuni casi di clorosi volemmo cimentare gli eritrociti alla soluzione 0. 28, non fummo meravigliati nel veder resistere in quella soltanto pochi globuli e deformati. Esistono tuttavia dei casi in condizioni patologiche nei quali furono osservati globuli resistere perfino alle soluzioni 0. 24, 0.22. Dobbiamo credere in questi casi che dagli organi ematopoietici siano stati gettati in circolo dei globuli resistenti già a quelle soluzioni? Questo non crediamo e fu già dimostrato da Viola e Tarugi (66), dalle cui ricerche risulta che nella gran maggioranza dei casi l'ittero acuto o cronico provoca aumento di tutte e tre le

resistenze. Limbeck (67) (29), che ricercò solo la R_3 (metodo di Hamburger) in casi d'ittero, non poteva trovare una ragione sufficiente del fenomeno, e propendeva a credere come l'aumento di resistenza fosse dovuto ai sali biliari sotto l'azione dei quali andavano distrutti i globuli rossi meno restistenti. Sarebbe stato un aumento di natura apparente. Non escludeva però l'ipotesi che i globuli rossi si fossero resi più resistenti per una specie di adattamento. E a un fenomeno di adattamento ha creduto più recentemente il Vaquez (68), a una specie d'immunizzazione contro l'azione emolitica dei sali biliari. È stato merito di Viola e Tarugi l'aver dimostrato come tale aumento di resistenza non avvenga per un'azione elettiva sui globuli di R_3 da parte di sostanze agenti per ragione tossica, ma che tale aumento è *reale* e dovuto a un agente attivo emoanatonistico che agisce per ragione osmotica a causa dello spostamento contemporaneo e di intensità presso a poco uguale delle tre resistenze negli itterici. Ne riporto due esempi:

Ittero molto intenso: $R_1 = 0.26$; $R_2 = 0.34$; $R_3 = 0.44$.

Ittero lieve: $R_1 = 0.24$; $R_2 = 0.34$; R_3 0.46.

(*Continua*).

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. G. TIZZONI

Sulla colorazione dei corpi di Negri nella infezione rabida

Nota di tecnica microscopica per il dott. G. FASOLI, Assistente.

Le numerose pubblicazioni uscite di recente sulla dimostrazione dei corpi di Negri nelle cellule nervose di animali rabbiosi riferiscono che per ottenere dei buoni preparati da pezzi fissati ed inclusi è d'uopo ricorrere al metodo di Mann all'eosina-bleu di metilene, senza escludere però che questi corpi endocellulari si possano scorgere anche per mezzo di altre colorazioni d'uso comune.

Tuttavia la preferenza viene data da tutti al metodo sunnominato perchè fornisce immagini più chiare ed offre una maggiore garanzia di risultati.

Utilizzando questo metodo nell'esame di sezioni del corno di Ammone e del cervelletto di conigli morti in seguito ad inoculazione di *virus* da strada fra il 14° e 15° giorno, ho potuto ottenere preparati corrispondenti alle descrizioni fatte

dagli autori. Ho notato tuttavia che pur possedendo una certa pratica nella tecnica istologica il metodo di Mann è piuttosto lungo e delicato, esige una rigorosa osservanza dei vari momenti tecnici ed inoltre occorre un certo esercizio prima di ottenere risultati sicuri e soddisfacenti. Il Volpino (*Sulla diagnosi istologica della rabbia* - Rivista d'igiene e sanità pubblica, anno XIV, 1903) riconoscendo questi svantaggi consiglia di abbreviare l'immersione nella miscela colorante, riducendola ad un'ora e indi senz'altro differenziare nell'alcool e soda, disidratare e chiudere in balsamo. Avviene però che non possedendo un grande esercizio non di rado la colorazione è insufficiente o vuole una differenziazione troppo breve. Il Volpino propone (l. c.) anche la colorazione di Romanowski; essa però nei tessuti non sempre risponde bene e talora non si possono evitare abbondanti precipitati.

Osservando il modo di comportarsi dei corpi di Negri di fronte a certe sostanze coloranti e tenendo conto di quanto è noto circa l'affinità di essi verso i colori acidi (eosina, orange, fucsina acida, acido picrico) ho notato che una volta assunti questi colori li cedono con difficoltà sia con lavaggi prolungati all'acqua e all'alcool che con liquidi leggermente alcalini, i quali sciolgono le sostanze coloranti e decolorano le altre parti dei tessuti. I corpi di Negri resistono alla differenziazione più lungamente dei corpuscoli rossi; perciò nel metodo di Mann io credo che tutto il segreto risieda nel passaggio all'alcool assoluto alcalinizzato, per cui restano colorati in rosso soltanto i corpi in discorso, i nucleoli delle cellule e i corpuscoli rossi; questi ultimi però, se la differenziazione è sufficientemente protratta, prendono una *nuance* rosea.

Da ciò ho pensato che si debbano allestire buoni preparati anche con una tecnica più spiccia e più facile. Infatti questo si ottiene in pochi minuti, con colori usuali e con poco spreco di reagenti procedendo come segue: tagli sottili in paraffina da pezzi fissati in preferenza in liquidi contenenti sublimato vengono trattati con una soluzione acquosa di eosina per alcuni minuti, meglio riscaldando leggermente, lavati in acqua e indi immersi in alcool ordinario contenente qualche goccia di soluzione di soda caustica (4-5 goccie di una soluzione acquosa o alcoolica 1 °/₀ di soda per 50 cmc. circa di alcool) dopo qualche minuto i tagli divengono rosei, si lavano in acqua comune dove cedono ancora un po' di materia colorante, indi si ricolorano con una soluzione acquosa diluita di bleu di metilene finchè siano appena leggermente violetti; si passa in alcool indi si disidrata, si rischiara in xilolo e si chiude in balsamo. Si può anche fare la seconda colorazione con bleu di metile prima dell'immersione in alcool alcalino lasciando tingere un po' più intensamente. Se i preparati si mostrano troppo colorati dal bleu, si toglie il balsamo con xilolo, indi si passa dalla sezione dell'alcool assoluto e si immerge in acqua ripetendo poi la colorazione con l'eosina (per togliere l'eccesso di bleu di metilene) e indi quella al bleu di metile tanto prima che dopo la differenziazione in alcool e soda. Si può anche fare la colorazione di contrasto con la tionina come per il metodo di Nissl, differenziando l'eccesso di questa con alcool assoluto ed olio d'anilina. Dalle prime prove si può facilmente regolarsi sulla durata dei diversi passaggi. Con questo

procedimento ho ottenuto delle immagini che corrispondono a quelle che mi riuscirono col metodo di Mann; nelle cellule del corno d'Ammone e meglio ancora in quelle di Purkinje spesso si scorgono corpi ovalari più grandi che prendono una *nuance* rosso-violetta mentre i più piccoli si colorano in rosso intenso. Non sono riuscito però con questi metodi a mettere in evidenza delle particolarità di struttura nell'interno dei corpi stessi.

Riassumo qui sotto in breve la colorazione semplificata, non intendendo certo di offrire un vantaggio a coloro che sono pratici del metodo del Mann e che fanno studi speciali sull'argomento, ma puramente nell'intenzione di far conoscere un mezzo facile e rapido che potrebbe essere utile nella pratica corrente di laboratorio.

1. Fissazione dei pezzi in liquido di Zenker o sublimato acquoso con o senza aggiunta d'acido acetico.
2. Colorazione dei tagli con eosina acquosa (riscaldare) per 5-10 minuti.
3. Lavare in acqua.
4. Differenziare in una soluzione di soda caustica in alcool ordinario (4-5 goccie di soluzione alcoolica o acquosa di soda caustica per circa 50 cmc. di alcool).
5. Lavare in acqua.
6. Colorare brevemente con bleu di metilene acquoso diluito finchè i tagli assumono una tinta violetto-chiara.
7. Lavare con alcool ordinario 1-2 minuti.
8. Disidratare con alcool assoluto, xilolo, balsamo.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(36)

Anno XI. Roma, agosto 1904 Vol. XI-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Su i reperti batteriologici nella " paralisi ascendente acuta di Landry "

per il dottor ALESSIO NAZARI, aiuto.

Tutti gli autori che si sono occupati della « paralisi ascendente acuta » fanno capo al classico lavoro pubblicato nel 1859 dal Landry, che legò il suo nome a questa forma morbosa.

Sebbene questa fosse già conosciuta, come risulta dalla pubblicazione di casi, fatta da Sandras, da Graves e da Macario, spetta certamente al Landry il grande merito di avere per la prima volta fissati i caratteri della malattia in questione.

Nella sua memoria Landry si propone di far conoscere sotto la denominazione di « paralisi ascendente » o « centripeta acuta » una forma di paralisi che percorre i suoi periodi con una rapidità estrema, e può divenire in brevissimo tempo grave ed anche mortale.

L'autore scrive che per il suo decorso subdolo insieme e precipitoso, per i suoi sintomi da principio indeterminati, per i suoi effetti quasi fulminanti ed infine per l'assenza di qualsiasi lesione apprezzabile del sistema nervoso, la paralisi ascendente acuta ricorda certi caratteri delle malattie

maligne o perniciose, e meriterebbe da quest'unico punto di vista di fissare l'attenzione dei medici, se non fosse da per se stessa sotto ogni rapporto interessante.

La sensibilità e la motilità possono essere ugualmente compromesse; tuttavia in generale i disturbi funzionali sono a carico sopra tutto della motilità, e sono caratterizzati dalla diminuzione graduale della forza muscolare, con flaccidità delle membra, senza tremore, senza contratture, senza convulsioni parziali o generali e senza movimenti riflessi. Nella quasi totalità dei casi la minzione e la defecazione restano normali; non si osserva alcun sintomo immediato da parte dei centri nervosi, non rachialgia spontanea nè alla pressione, non cefalalgia nè delirio; le facoltà intellettuali sono completamente conservate fino alla morte.

L'inizio degli accidenti paralitici può essere preceduto da un senso di debolezza universale, da formicolii ed anche da crampi transitori, oppure l'invasione può essere brusca.

In ambo i casi la paralisi si diffonde rapidamente dalle parti anteriori verso le superiori con una tendenza costante a generalizzarsi. I primi fenomeni si manifestano sempre all'estremità degli arti e più spesso degli arti inferiori. Di lì invadono tutto l'apparecchio muscolare della vita animale, seguendo il cammino progressivamente ascendente nell'ordine seguente, pressochè costante.

Sono colpiti:

1° I muscoli delle dita del piede e i muscoli del piede, i muscoli posteriori della coscia e del bacino e da ultimo i muscoli anteriori e interni della coscia;

2° I muscoli delle dita della mano, i muscoli che muovono il braccio sulla scapola e in seguito i muscoli che muovono l'avambraccio sul braccio;

3° I muscoli del tronco;

4° I muscoli della respirazione, della lingua, del faringe, dell'esofago, ecc., ecc.

La paralisi è allora generale, ma è tanto più completa, quanto più ci si avvicina all'estremità.

Questo periodo di progresso è più o meno rapido. In uno dei casi dell'autore è stato di quindici giorni, più spesso è di due o tre giorni appena e qualche volta soltanto di poche ore.

Quando la paralisi ha raggiunto il massimo della sua intensità, la morte per asfissia è sempre imminente, tuttavia otto volte su dieci questo esito fatale è stato evitato.

Quando la paralisi regredisce, la motilità riappare successivamente dall'alto in basso. Talora gli ammalati guariscono assai rapidamente, talora l'affezione diventa cronica, ed il miglioramento avviene lentamente.

L'autore crede inutile di insistere sulla diagnosi della paralisi ascendente acuta, non essendovi alcun altro stato morboso che offra l'insieme sintomatico da lui brevemente descritto.

Le due sole autopsie eseguite fino allora non avevano dato che risultati assolutamente negativi, onde l'autore conclude dal punto di vista anatomo-patologico, che bisogna ascrivere questa forma morbosa alla classe delle così dette « paralisi essenziali » cioè, senza lesioni apprezzabili del sistema nervoso. L'autore crede di dovere evitare di esprimersi sul meccanismo della paralisi ascendente in generale e della forma acuta in particolare, opinione che gli sarebbe impossibile di sviluppare in una semplice nota.

In seguito alla nota di Landry le osservazioni si andarono moltiplicando, e si può dire che poche altre malattie abbiano richiamato come questa l'attenzione dei neuropatologi. Nello stesso anno 1859 Kussmaul pubblicò alcune osservazioni analoghe. Nel 1865 Pellegrino Levi richiamò di nuovo l'attenzione sulla malattia descritta da Landry, comunicando la storia clinica del celebre Cuvier, morto nel 1832 per una paralisi ascendente a decorso rapido, ed alla cui autopsia non si era trovata alcuna lesione organica del sistema nervoso.

Un altro contributo fu portato nel 1871 da Bernhardt il quale emise l'idea che si trattasse di un avvelenamento; tale idea fu accolta e ampliata da Westphal il quale nel 1876 definì la paralisi di Landry come caratterizzata:

1° Da un decorso ascendente progressivo ad esito letale;

2° Dal rimanere intatta l'eccitabilità elettrica dei muscoli paralizzati;

3° Dal reperto negativo dell'autopsia.

In seguito, il quadro morboso della paralisi di Landry dal punto di vista della sintomatologia andò allargandosi oltre i limiti fissati da Westphal.

Si osservò che la paralisi poteva avere un decorso discendente. Landry aveva detto soltanto che il decorso era per lo più ascendente; e la prova di un decorso discendente fu data da Pellegrino Levi, Bernhardt, Strubing ed altri.

Di maggiore importanza sono le osservazioni di alterazioni dell'eccitabilità elettrica pubblicate da Schulz e Schultze, v. d. Velden e altri.

I diversi casi osservati presentano riguardo all'eccitabilità elettrica tutti i possibili gradi di passaggio fra la reazione normale e la reazione degenerativa, onde non si può fare una distinzione netta.

Analoghi gradi di passaggio si hanno per i disturbi della sensibilità e per l'atrofia muscolare e per le condizioni degli sfinteri.

La sensibilità può rimanere intatta, per lo più però si hanno alterazioni più o meno notevoli: parestesie, ottusità delle diverse specie di sensibilità cutanea, iperestesia.

La vescica e il retto per lo più non sono colpiti o lo sono soltanto

leggermente, alcune volte è stata osservata paralisi del facciale, dell'oculomotore e paresi dell'accomodazione. I riflessi tendinei non sono esagerati, anzi possono essere aboliti; i riflessi cutanei sono anch'essi diminuiti o aboliti.

Nel suo rapido decorso generalmente afebbrile la paralisi progredisce verso l'alto diffondendosi ai muscoli del tronco ed all'estremità superiori. Infine il processo colpisce anche il midollo allungato e determina con ciò i disturbi della deglutizione e dell'articolazione della parola e conduce nel massimo numero dei casi, non sempre, a morte, per paralisi respiratoria.

Come durata media della malattia bisogna ammettere quella da una a due settimane, ma vi sono casi in cui la morte avviene dopo un paio di giorni.

Schmaus ritiene che le alterazioni anatomo-patologiche finora conosciute stanno solo in parte in un rapporto diretto col quadro della malattia.

Secondo questo autore il reperto corrisponde generalmente all'opinione che si tratti di una malattia acuta infettiva, e parlano specialmente in favore di ciò la presenza frequente di un tumore di milza, la tumefazione delle glandole del mesenterio, la presenza di infarti emorragici nel polmone, nell'intestino e negli altri organi. Per ciò che riguarda il reperto nel sistema nervoso, fu dato da Landry come caratteristico l'essere questo completamente negativo; d'altra parte sembrò recentemente che tale giudizio dovesse cambiarsi nel senso che col progresso della tecnica si sono trovate nel sistema nervoso alterazioni più o meno considerevoli.

Però questi reperti non sono costanti, nè si trovano in completo accordo fra loro. Anche dove furono constatate alterazioni del midollo spinale, esse sono nei singoli casi assai diverse. Sempre secondo Schmaus, la paralisi di Landry si presenta ora col quadro della mielite trasversa, nella quale le alterazioni colpiscono la sostanza bianca e la grigia e a preferenza la prima; ora il processo ha una distribuzione a focolai come quello della mielite acuta disseminata; nel maggior numero dei casi si trova di preferenza alterata la sostanza grigia, cosicchè la malattia va ascritta alle mieliti centrali; solo qualche volta il processo è localizzato alle corna anteriori. Parimenti sono diverse le alterazioni istologiche; mentre in un caso prevalgono i fenomeni di degenerazione parenchimatosa e di dissoluzione, in altri casi vicino all'iperemia del midollo spinale e delle sue meningi si ha una infiltrazione cellulare, e talora anche emorragie e piccoli focolai di rammollimento. In tali casi il processo presenta una disposizione a carattere vascolare, poichè le infiltrazioni accanto alle quali si trovano accumuli di cellule granulose seguono il decorso dei vasi.

Questo avviene specialmente laddove l'infiammazione colpisce in prima linea la sostanza grigia, talora si constatò che essa si mantenne nel dominio

dell'arteria centrale lungo la quale sembrava si fosse diffusa nel midollo spinale.

In alcuni casi si è parlato anche di trombi nell'interno dei vasi.

In complesso riscontriamo il quadro di una mielite infettiva, quale può prodursi anche sperimentalmente.

Delle alterazioni del midollo spinale si è dato naturalmente maggior peso a quelle delle cellule gangliari senza però poter dimostrare per esse, come in altri casi, un carattere specifico. In generale non si tratta di gravi alterazioni, ma solo di un processo di tigrolisi, come si osserva in altre circostanze. Talora le alterazioni cellulari raggiungono un grado maggiore e, non solo colpiscono il tigroide, ma l'intero corpo cellulare, e possono produrre la morte di numerose cellule nervose.

In altri casi si notarono altre alterazioni anatomiche, non solo nel midollo spinale, ma anche nel ponte, nel midollo allungato e perfino nel cervello.

Tutti questi reperti sono al massimo sufficienti per farci porre in un certo numero di casi la sede della malattia di Landry nel midollo spinale e nella midolla allungata, mentre per molti altri casi i reperti depongono in favore dell'opinione emessa da molti clinici che la paralisi ascendente acuta non sia sempre legata a una lesione del sistema nervoso centrale, ma ad una polinevrite alla quale si unirebbe forse secondariamente un'affezione degli organi nervosi centrali.

Sono stati riferiti reperti di alterazioni nei nervi periferici cosicchè vicino al tipo midollare della malattia deve essere anche ammesso un tipo nevritico.

Si capisce facilmente che le diverse localizzazioni anche di uno stesso virus possono determinarsi una volta sul sistema nervoso periferico, un'altra volta sul midollo spinale e sul midollo allungato con quadri morbosi differenti, i quali però, essendo determinati dalla stessa causa, possono spesso passare uno nell'altro.

Si spiegherebbe così del pari facilmente come si abbiano forme le quali cominciano nella midolla allungata, e, al contrario del solito comportamento della paralisi ascendente di Landry, seguono il cammino discendente. Ma anche questi dati non bastano per costituire un fondamento anatomico alla malattia, poichè solo in alcuni casi le alterazioni del midollo spinale o dei nervi periferici hanno un'intensità e una estensione tale da spiegare la gravità del quadro morboso; in molti casi sono molto lievi o almeno molto variabili.

Anche recentemente, malgrado gli straordinari progressi della tecnica, sono stati riferiti casi con reperto completamente negativo o soltanto con leggere alterazioni che si limitano a una modica iperemia congestiva, ad

alcune insignificanti emorragie e a scarsi fenomeni degenerativi negli elementi nervosi, alterazioni tutte che possono appena essere prese in considerazione per spiegare un così manifesto e tipico quadro morboso.

Anche ciò che sappiamo riguardo all'etiologia della paralisi di Landry non sembra allo Schmaus molto indicato per aiutarci a vincere queste difficoltà.

È stabilito che la malattia in alcuni casi può presentarsi del tutto autoctona, apparentemente senza relazione con altri processi morbosi, ma è parimenti stabilito con sicurezza che essa relativamente spesso segue altri processi infettivi, tra i quali specialmente il vaiuolo, il tifo, il morbillo, la difterite e l'influenza, malattie settiche, ecc.

Dal punto di vista dell' etiologia intendo occuparmi in questo lavoro soltanto di quei casi di paralisi di Landry, nei quali è stato ottenuto un reperto batteriologico positivo, e ciò in relazione con un caso che ho avuto l'opportunità di studiare nell'ospedale di San Giovanni.

I casi finora conosciuti di paralisi di Landry con reperto batteriologico positivo ammontano a quattordici, ed io verrò enumerandoli in ordine cronologico, facendoli seguire da alcune considerazioni critiche e dall'illustrazione del caso di mia propria osservazione.

Caso I. (Baumgarten). — Questo caso non corrispondeva clinicamente in modo completo al quadro della paralisi di Landry, sopratutto per i gravi disturbi della sensibilità e per la mancanza dei fenomeni bulbari. Le ricerche anatomiche, per la tecnica colla quale furono eseguite (preparati per dissociazione a fresco), hanno un valore molto relativo. Riguardo poi al reperto batteriologico, per quanto risulti manifesta l'etiologia dell'infezione (strofinazioni con grasso di animali carbonchiosi) e per quanto la morfologia dei bacilli del carbonchio sia caratteristica, fanno completamente difetto nel caso di Baumgarten le ricerche culturali e le inoculazioni sperimentali negli animali. Malgrado questo spetta al caso in questione una importanza considerevole dal punto di vista storico essendo esso il primo caso di mielite con reperto batteriologico positivo.

Caso II. (Curschmann). — In questo caso i fenomeni della paralisi ascendente acuta furono riscontrati dall'autore nel corso di una grave forma di ileo-tifo. Il complesso sintomatico ricordava per il cammino ascendente della paralisi quello descritto da Landry. Dal punto di vista anatomico l'autore stesso riconosce che il suo caso non fu completamente studiato in tutte le direzioni. Le alterazioni riscontrate furono relativamente alla gravità dei sintomi abbastanza leggiere, tuttavia, siccome all'epoca in cui l'autore scriveva, il concetto della paralisi di Landry si fondava essenzialmente sul reperto anatomico negativo, sorge nell'autore il dubbio se il caso da lui descritto si voglia indicare col nome di paralisi di Landry, o piuttosto come una mielite spinale acutissima. Tuttavia l'autore attribuisce a tale quistione un'importanza secondaria.

Secondo il concetto odierno della paralisi di Landry, se un tale dubbio ancora ha ragione di sussistere, l'ha piuttosto per considerazione di indole clinica che per il reperto anatomico negativo. Dal punto di vista della batteriologia lo studio di questo caso, avuto riguardo all'epoca in cui esso fu compiuto, soddisfa a tutte le esigenze scientifiche. Infatti l'autore riscontrò nel midollo spinale la presenza di un bacillo che potè identificare per il bacillo del tifo e colle ricerche culturali e cogli esperimenti di inoculazione negli animali. È spe-

cialmente a questo studio batteriologico completo che è legata l'importanza di questo caso, sia che lo si voglia veramente ascrivere alla forma di Landry, o che lo si voglia considerare come una forma di mielite tifica acutissima.

CASO III. (Centanni). — In questo caso, come è riconosciuto dallo stesso autore, la storia clinica è ben lungi dall'offrire tutta la desiderabile esattezza. La malattia, che ebbe la durata di una settimana, si presentò coi sintomi di una forma infettiva di natura non facilmente determinabile nemmeno dal reperto anatomico. Non si parla di fenomeni paralitici che in sesta giornata di malattia, nella quale l'esame obbiettivo rivela che « le sole estremità inferiori si muovono appena »; si osserva che esiste una certa difficoltà di deglutizione, la quale ultima però sembra debba essere messa in rapporto con alterazioni flogistiche locali.

I fenomeni paralitici su i quali l'autore fonda la diagnosi di paralisi di Landry: paralisi completa delle gambe e delle braccia, del diaframma e dell'orbicolare delle palpebre non insorsero che poche ore prima della morte, mentre l'ammalato trovavasi in uno stato di grande abbattimento. Il reperto anatomico può far sorgere il dubbio che si trattasse di una infezione di natura forse tifoide, essendosi trovate come unica alterazione ulcerazioni catarrali (?) nell'ultima porzione dell'ileo, tumefazione delle glandole del mesenterio e tumore di milza. L'esame istologico che fu fatto soltanto di tutto il midollo spinale e di alcuni frammenti di nervi periferici, rivelò un processo infiammatorio nella meninge e nel canale centrale e un'atrofia degenerativa della zona periferica del midollo spinale, più una nefrite interstiziale.

Lo studio batteriologico fu in questo caso assolutamente incompleto, essendosi limitato al reperto morfologico di accumuli bacillari abbraccianti a guisa di semilune le fibre nervose periferiche.

I caratteri morfologici di questi bacilli non offrono nulla di caratteristico, e la mancanza delle culture e delle ricerche di inoculazione negli animali, fa sì che non si possa dare a tale reperto che un valore molto relativo.

CASO IV. (Eisenlohr). — La storia clinica di questo caso è quella di una paralisi ascendente acuta con disturbi leggieri della sensibilità e con normale funzione degli sfinteri, che ebbe la durata di circa due settimane; insorta in istato di salute dopo un leggiero malessere generale e terminata in seguito a paralisi dei centri respiratori, iniziatasi due giorni prima dell'esito letale. Corrisponde quindi alla forma di Landry. L'autopsia rivelò una tubercolosi dell'intestino, delle glandole mesenteriche e di una delle capsule surrenali. Nessuna alterazione microscopica del sistema nervoso centrale e degli altri organi interni. Lo studio istologico del midollo spinale rivelò soltanto un'alterazione acuta a focolaio nel midollo dorsale inferiore. L'esame batteriologico delle sezioni nel midollo spinale, del nervo sciatico e della milza, rivelò la presenza di tre forme microbiche diverse: una di bacilli lunghi (midollo spinale e nervo sciatico), una di bacilli più corti (midollo spinale) e una di cocco (midollo spinale). Dalla milza, dal midollo spinale e dallo sciatico, l'autore isolò in coltura pura lo stafilococco piogeno aureo e forse lo stafilococco cereo albo. Mancano anche in questo caso le ricerche sperimentali di inoculazione.

Sebbene la ricerca dei bacilli tubercolari riescisse negativa l'infezione tubercolare risultava in modo evidente dal reperto anatomico. L'esistenza di quest'ultima infezione, clinicamente latente, e le molteplicità del reperto batteriologico rende difficile l'esprimere un giudizio su questo reperto.

CASO V. (Oettinger e Marinesco). — In questo caso i sintomi paralitici si svilupparono in seguito a vaiuolo mite, 9 giorni dopo l'inizio della malattia, e condussero a morte l'infermo nello spazio di 3 giorni, durante i quali la paralisi, iniziatasi negli arti inferiori, si estese agli arti superiori e ai muscoli della respirazione, con abolizione dei riflessi e notevole diminuzione della sensibilità. La temperatura era elevata sopra i 39°, si aveva perdita completa della coscienza e ritenzione di urina.

Non conveniamo cogli autori nel considerare il caso come un esempio assai tipico della

sindrome clinica descritta da Landry. L'autopsia ha rivelato un rammollimento diffuso (?) del sistema nervoso centrale con iperemia intensa e piccole emorragie. Nulla di anormale negli altri visceri. All'esame microscopico si è trovata una ricca infiltrazione perivasale di leucociti mono e polinucleati neutrofili, alcuni dei quali contenevano streptococchi, che si trovavano anche in vicinanza e nell'interno delle cellule nervose.

Anche in questo caso fanno difetto le ricerche culturali, la cui assenza ha però una importanza minore che in alcuni dei casi precedenti, date le proprietà morfologiche caratteristiche dello streptococco. Mancano inoltre del tutto le ricerche di inoculazione sperimentale negli animali.

CASO VI. (Marie e Marinesco). — In questo caso l'infermo, dopo un malessere generale, accompagnato da tutti i fenomeni che indicano un'infezione grave non determinata che durava da 15 giorni, fu colpito da una paralisi ascendente che dagli arti inferiori si diffuse ai superiori, al tronco e ai centri della respirazione, che condusse a morte l'infermo nello spazio di 6 giorni.

Si ebbe qualche disturbo della sensibilità, e non è fatta parola delle condizioni degli sfinteri. La temperatura oscillò tra 39°,5 e 39° e prima della morte, che avvenne per sincope, si ebbe anche delirio.

L'autopsia rivelò la presenza di un rammollimento emorragico, che aveva il suo massimo nella regione lombare del midollo spinale, e l'esame microscopico dimostrò un'intensa iperemia con infiltrazione perivasale, profonde alterazioni delle cellule nervose, specialmente nelle corna anteriori della sostanza grigia, e la presenza nelle regioni del midollo dorsale e cervicale di numerosi batteri aventi, dal punto di vista morfologico, una grande somiglianza col batterio del carbonchio.

Le ricerche batteriologiche si limitarono in questo caso alla constatazione di questo reperto morfologico. Non furono praticate colture nè inoculazioni, e gli stessi autori giudicano incompleta la loro osservazione.

CASO VII. (Taurelli-Salimbeni). — In questo caso la malattia insorse dopo un raffreddore con febbre e difficoltà nei movimenti delle gambe, cui seguì rapidamente una paralisi completa di moto e di senso, con perdita involontaria di feci e di urine. La paralisi si estese gradualmente al tronco ed alle braccia, e l'ammalato morì al 6° giorno di malattia per paralisi respiratoria. Non occorre far rilevare quanto questo caso si allontani clinicamente dal quadro classico della paralisi di Landry. Il reperto auatomico del sistema nervoso centrale fu quello di una mielite acuta, evidentemente secondaria ad una endocardite suppurativa. All'esame microscopico si trovò una infiammazione della pia madre con infiltrazione leucocitaria perivasale diffondentesi nella sostanza nervosa del midollo spinale. Le colorazioni di midollo spinale coi metodi di Gram, Löffler e Gunther misero in rilievo la presenza di micrococchi per lo più isolati, talora riuniti a due, disseminati per tutta la sostanza grigia, ma specialmente frequenti fra gli accumuli di leucociti e nelle zone di infiltrazione parvicellulare. Gli stessi micrococchi si trovano anche nella milza, nel fegato, nei reni, nelle emorragie del pericardio e nei focolai di endocardite suppurativa. Manca qualsiasi ricerca culturale e di inoculazione.

CASO VIII. (Remlinger). — L'A. dice che la malattia insorta in un ufficiale, che aveva sofferto di malaria, si presentò col quadro tipico della paralisi di Landry. La morte avvenne dopo 11 giorni di malattia con sintomi bulbari. L'autopsia rivelò tumore di milza e di fegato; a carico del sistema nervoso soltanto una leggiera congestione delle corna anteriori della sostanza grigia del midollo spinale.

L'esame microscopico dimostrò lesioni flogistiche con aumento di globuli bianchi contenuti nell'interno dei vasi e con notevoli alterazioni delle cellule nervose.

Nei preparati del midollo spinale si trovò uno streptococco a lunghe catene, che venne isolato in cultura pura, ma che inoculato nei conigli non riuscì patogeno per questi. L'A. ritiene evidente l'azione dello streptococco nel suo caso, e crede giustamente che il palu-

dismo abbia agito soltanto diminuendo la resistenza del soggetto. Lo studio di questo caso è sotto ogni rapporto completo, e conveniamo perfettamente coll'autore così nell'interpretazione da lui data, come nel non dare una grande importanza alla mancante virulenza pei conigli dello streptococco isolato.

Caso IX. (Thomas). — Questo caso del Thomas merita appena di essere preso in considerazione dal punto di vista batteriologico, limitandosi l'autore a dire di avere coltivato dal midollo spinale un microrganismo fondente (?). Anatomicamente trovò un'infiltrazione infiammatoria acuta perivasale della sostanza grigia e bianca del midollo spinale e degenerazione parenchimatosa con infiltrazione perivasale dei nervi periferici.

Caso X. (Piccinino). — In questo caso la paralisi svoltasi, dopo una malattia febbrile con dolori addominali e diarrea, che aveva avuto la durata di 3 o 4 giorni, si svolse con ordine discendente dagli arti superiori agli inferiori.

La morte avvenne con sintomi bulbari. Fu studiato il solo midollo spinale, che presentava microscopicamente rilevanti alterazioni delle cellule nervose con infiltrazione leucocitaria perivasale. L'esame batterioscopico rivelò negli spazi pericellulari e nei vasellini del midollo la presenza di micrococchi di forma varia con vario aggruppamento da rendere impossibile il decidere se si trattasse di una o più specie.

L'esame batteriologico si limitò a questa constatazione morfologica non essendo stato possibile fare culture e inoculazioni negli animali.

Caso XI. (Seitz). — Anche in questo caso la paralisi, che ebbe la durata di 5 giorni, seguì un cammino discendente, e l'esito letale avvenne con fenomeni bulbari.

Il reperto anatomico fu quello di una forma infettiva setticoemica senza lesioni rilevanti del sistema nersoso.

L'esame microscopico di questo rivelò la presenza di numerosissimi microrganismi aventi i caratteri del diplococco della pulmonite di Fränkel-Weichselbaum.

All'infuori di questo reperto non fu eseguita alcuna altra ricerca batteriologica culturale nè d'inoculazione.

La porta d'ingresso dell'agente infettivo era stato in questo caso un catarro acuto della mucosa nasale, dalla quale i germi si erano diffusi alla glandola pituitaria e al cervello.

Caso XII. (Chantemesse et Ramond). — Gli autori descrissero una epidemia, verificatasi in un asilo di alienati, avente i caratteri del beri-beri indiano. Il più importante fra questi era una paralisi ascendente a decorso più o meno rapido seguìta più tardi da atrofie muscolari.

Gli autori ebbero l'opportunità di eseguire l'autopsia di due individui morti durante tale epidemia con fenomeni bulbari, e riscontrarono anatomicamente lesioni vascolari e qualche lesione delle grandi cellule del midollo spinale.

Dagli organi e dal liquido cefalo-rachidiano di questi due casi isolarono, a lato di germi banali, un bacillo proteiforme, fortemente patogeno per il coniglio, nel quale determinava una meningo-mielite, che uccideva l'animale in 7 o 8 giorni con fenomeni di paralisi ascendente.

Non è detto se gli autori abbiano potuto constatare la presenza di detto bacillo nei preparati microscopici del midollo spinale degli uomini. Sebbene il bacillo in questione si trovasse accompagnato da altri microrganismi, che gli autori qualificano come banali, il fatto che esso si sia dimostrato attivamente patogeno per il coniglio ha una certa importanza, non però tale, da farlo ritenere senz'altro come l'agente specifico della malattia.

Caso XIII. (Roger e Josuè). — Gli autori illustrano un caso tipico di paralisi ascendente acuta di Landry, che ebbe la durata di circa 12 giorni, e nel quale la morte avvenne in seguito a sintomi bulbari.

L'esame istologico del midollo spinale, che, come il resto del sistema nervoso, non pre-

sentava macroscopicamente alcuna lesione, dimostrò la presenza di notevoli alterazioni delle cellule nervose.

Gli autori non riuscirono a dimostrare, in modo certo, la presenza di microrganismi nel midollo spinale.

Dopo di aver dimostrato per mezzo dell'inoculazione, nella camera anteriore del coniglio, che nel loro caso non si trattasse di una forma di rabbia paralitica, essi isolarono dal sangue del cuore un microrganismo, che aveva tutti i caratteri del diplococco, e che si dimostrò patogeno per gli animali di esperimento.

In questo caso si aveva dunque a che fare con una setticemia diplococcica senza localizzazioni polmonari.

Il fatto che gli autori non riuscirono a dimostrare la presenza del microrganismo nei preparati del midollo spinale si può interpretare in due modi: o che il microrganismo in questione vi si trovasse in così piccola quantità da sfuggire all'esame; ma in questo caso è strano che l'inoculazione nella camera anteriore del coniglio sia rimasta senza alcun effetto; o più probabilmente che il microrganismo non abbia agito sul sistema nervoso che mediante i prodotti tossici da esso elaborati.

Caso XIV. (Boinet). — Anche in questo caso la malattia presentò la sintomatologia tipica della paralisi ascendente acuta di Landry; ebbe un decorso di 4 giorni e la morte avvenne con fenomeni bulbari. L'autopsia dimostrò soltanto una congestione dei vari visceri e del sistema nervoso. L'esame microscopico dimostrò l'esistenza di una polinevrite. Nelle sezioni del midollo spinale si riscontrò la presenza di alcuni rari bacilli sottili, ai quali l'autore non si crede autorizzato di attribuire un'azione patogena per la mancanza di coltura e inoculazione negli animali.

È per il solo reperto microscopico che ricordiamo anche il caso di Boinet fra i casi di paralisi ascendente acuta di Landry con reperto batteriologico positivo.

* * *

Ai casi riferiti posso aggiungerne uno di osservazione personale.

A... O... donna di casa, di anni 46, entra all'ospedale il 15 gennaio 1899.

Il padre morì di tubercolosi polmonare, la madre è vivente e sana. L'inferma da bambina e da ragazza godette sempre buona salute. Mestruata a 16 anni, le mestruazioni si succedettero sempre regolarmente per quantità, qualità e periodo. A 26 anni andò a marito, e il marito, uomo sano e robusto, non soffrì mai di malattie veneree o sifilitiche.

L'inferma ebbe cinque parti normali e un aborto.

Nel 1896, dimorando a Maccarese, contrasse un'infezione malarica estivo-autunnale.

Gli accessi febbrili si ripeterono con intervallo vario fino ai primi di novembre del 1898, dalla quale epoca l'inferma non ebbe più febbre.

All'infuori della infezione ricordata l'inferma non soffrì di altre malattie degne di nota.

Dagli ultimi giorni del dicembre 1898 cominciò ad avvertire un senso di debolezza degli arti inferiori.

Tale sensazione come di stanchezza era di grado leggiero e non impediva all'inferma di accudire alle ordinarie faccende domestiche. Il giorno 11 gennaio del 1889, durante la notte avvertì un senso di formicolìo diffuso per tutta la persona accompagnato da irrequietezza e da ambascia, che le impedì di prendere sonno. Girò tutta la notte senza requie per la casa, finchè, alle prime ore del mattino, cadde esausta per terra.

Trasportata nel suo letto, da quel momento non potè più fare uso degli arti inferiori, che si erano paralizzati. Nel volgere di poche ore la paralisi si estese anche agli arti superiori, e l'inferma cominciò ad avvertire leggiere parestesie, qualche molestia nell'inghiottire

e una speciale sensazione della lingua, che l'inferma stessa descriveva, dicendo, che non si accorgeva più di averla.

In queste condizioni, fu trasportata all'ospedale, nelle ore pomeridiane del 15 gennaio.

La temperatura al momento dell'ingresso era di 37°.4. L'esame obbiettivo praticato il 16 mattina rivelò paralisi flaccida di tutti e quattro gli arti, più accentuata negli arti inferiori che nei superiori, e un poco più a destra che a sinistra.

Si rilevava anche una paresi del facciale inferiore di destra. I riflessi tendinei erano aboliti. La sensibilità era pressochè inalterata in tutte le sue forme, tattile, termica e dolorifica.

Si notava solo una leggiera diminuzione della sensibilità tattile negli arti inferiori fino al ginocchio. Nessuna alterazione negli organi dei sensi specifici. Le pupille reagivano normalmente alla luce ed alla accomodazione. Il sensorio era completamente libero e l'intelligenza lucidissima. L'inferma accusava leggiera cefalea e una leggiera dolorabilità degli arti.

I muscoli del tronco e del collo erano anch'essi paretici, cosicchè l'inferma poteva a stento girare la testa e sollevarsi un poco sui cuscini.

Le funzioni degli sfinteri erano normali, e l'inferma accusava soltanto una certa difficoltà nella minzione, per compiere la quale diceva di esser costretta a spremersi. L'esame delle urine dimostrò assenza di albumina e di glucosio e di qualsiasi altro componente anormale. L'esame del sangue riuscì negativo riguardo alla malaria. Nel giorno 16 la temperatura si mantenne al disotto dei 37°, e lo stato dell'inferma rimase pressochè immutato. Si cominciò ad avvertire una certa difficoltà nella parola (disartria).

Nel giorno 17 la temperatura rimase normale fino alle ore 16, quando salì improvvisamente a 39°.5 per scendere di nuovo a 37°.9 alle ore 24. L'esame del sangne rivelò una leggera leucocitosi, e fu di nuovo negativo riguardo alla malaria.

La paralisi degli arti si era accentuata come anche la paresi del facciale di destra. L'inferma si lamentò in questo giorno di diplopia; si aggravarono anche i disturbi della deglutizione, e alle ore 11, in seguito all'ingestione di un cucchiaio di brodo che le andò a traverso, l'inferma fu colpita da intensa dispnea, cianosi, con pericolo di soffocazione.

Anche il disturbo della parola si era accentuato al punto che solo con difficoltà riusciva all'inferma di farsi intendere. Il sensorio e l'intelligenza continuavano ad essere normali, e l'inferma, che aveva il presentimento di una prossima fine, si affliggeva al pensiero di abbandonare per sempre i suoi cari.

Nel giorno 18 la temperatura si mantenne sui 37°.3 fino alle 12, alla quale ora salì a 38°.4. I fenomeni paralitici si andarono sempre più aggravando, e l'inferma morì alle ore 14 con fenomeni di paralisi respiratoria.

Autopsia — L'autopsia fu eseguita 36 ore dopo la morte, il cadavere era perfettamente conservato, senza traccia di fenomeni della putrefazione.

L'esame anatomico del sistema nervoso centrale rivelò soltanto un'iperemia delle meningi e della sostanza grigia del cervello e del midollo spinale. Non si rilevò alcuna alterazione a carico dei tronchi nervosi.

L'esame degli organi toracici rivelò una iperemia della mucosa della trachea e dei bronchi con qualche raro e piccolo nodo di bronco-pulmonite acuta.

A carico dei visceri addominali si rilevò soltanto un modico tumore cronico di fegato e di milza, con melanosi non molto accentuata di quest'ultima.

Allo scopo di successive ricerche batteriologiche ed inoculazioni, l'autopsia venne eseguita con avvedimenti speciali, e si cominciò dall'apertura del cranio e dello speco vertebrale.

Messa allo scoperto la dura e incisa questa in modo completamente asettico vennero prelevati dei frammenti di midolla allungata, di cervello e di midollo spinale, alcuni dei quali furono posti dentro provette sterilizzate; mentre con altri vennero fatti innesti in vari terreni di cultura.

I pezzi di sistema nervoso centrale e periferico e degli altri organi interni destinati

allo studio istologico furono fissati parte nel liquido di Muller e parte in sublimato acetico e in alcool assoluto.

Ricerche istologiche. — Tanto il sistema nervoso centrale che il periferico furono sottoposti ad accurato esame istologico.

Il midollo spinale, il tronco cerebrale e parte della corteccia, eccettuate piccole porzioni che vennero fissate in alcool assoluto e nella soluzione satura di sublimato, furono fissati in liquido di Müller, inclusi in celloidina, sezionati in serie completa e colorati col metodo di Weigert-Pal semplice o con doppia colorazione con fucsina picrica.

L'esame microscopico non rivelò alterazioni degne di nota a carico delle fibre nè delle cellule nervose. Già con questi metodi di preparazione era evidente un notevole grado di iperemia del sistema nervoso centrale.

Anche l'esame dei nervi periferici (facciale, mediano, radiale, crurale, sciatico) fissati in liquido Müller e trattati con acido osmico e coi vari metodi di colorazione, riuscì negativo relativamente ad alterazioni degenerative o neuritiche.

I frammenti di midollo spinale, di bulbo e di corteccia, fissati in alcool assoluto e in sublimato e colorati coi carmini e con ematossilina ed eosina, mostrarono le seguenti alterazioni: i vasi della pia madre e i vasi propri della sostanza nervosa apparivano ripieni di sangue, e notavasi in essi un aumento assai considerevole dei leucociti, prevalentemente polinucleati, i quali infiltravano le pareti vasali e gli spazi linfatici peri-vascolari.

In alcuni punti attorno ai vasi più minuti della sostanza nervosa si notavano anche piccole infiltrazioni emorragiche.

Le cellule nervose non presentavano alterazioni degne di nota, e solo col metodo di Nissl si poterono rilevare alterazioni cromatolitiche di grado leggiero.

Furono prelevati anche frammenti degli organi toracici e addominali, che vennero parimenti fissati in alcool assoluto e sublimato e colorati coi carmini, con emallume ed ematossilina ed eosina.

Di questi organi risultarono alterati soltanto i polmoni, il fegato e la milza.

Le alterazioni polmonari erano di natura acuta e consistevano in piccoli nodi di broncopolmonite con essudato prevalentemente emorragico. Invece le alterazioni del fegato e della milza erano di natura cronica e consistevano per il primo in un grado non molto avanzato di epatite cronica, interstiziale monolobulare, con leggiera melanosi degli spazi triangolari e con lievi alterazioni degenerative delle cellule epiteliali.

La melanosi era più accentuata nella milza, la quale presentava i caratteri del tumore cronico da malaria.

Ricerche batteriologiche. — Le sezioni dei vari organi furono colorate con liquido di Löffler e col metodo di Gram.

Nei preparati del sistema nervoso centrale si riscontrò con questi metodi di colorazione, la presenza di scarsi microrganismi a forma di cocchi, riuniti talora in brevi catenelle e costituite da non più di 3 o 4 elementi, che avevano sede esclusivamente attorno ai vasi sanguigni, specie in vicinanza della pia madre.

Detti microrganismi rimanevano colorati col metodo di Gram. L'esame delle sezioni dei nervi periferici, trattate nello stesso modo, diedero risultato negativo, riguardo alla presenza di microrganismi; come pure l'esame delle sezioni degli altri organi, ad eccezione del polmone, nei cui focolai bronco-pneumonici si riscontrò la presenza di numerosi diplococchi, streptococchi e bacilli.

Le due prime specie soltanto rimanevano colorate col metodo di Gram.

In tutte le culture eseguite in brodo ed in agar glicerinato dalla sostanza nervosa del cervello, del bulbo e del midollo spinale, si sviluppò nello spazio di 24 ore circa, in cultura pura, uno streptococco a lunghe catenelle.

Ricerche sperimentali. — Guidato dalle analogie che corrono tra la paralisi ascendente acuta di Landry e alcune forme di rabbia paralitica, e nell'intento di porre il germe patogeno, eventualmente presente nel sistema nervoso, in un ambiente il più possibilmente uguale a quello che presumevo avesse nel mio caso, emulsionai in acqua distillata i frammenti di

bulbo e di midollo spinale, che avevo raccolti in tubi sterilizzati al momento dell'autopsia e di tale emulsione inoculai, previa trapanazione del cranio, tre goccie nello spazio sottodurale di due conigli, procedendo in tutti i particolari della tecnica nell'identico modo in cui si procede nelle inoculazioni della rabbia sperimentale.

Le inoculazioni vennero eseguite il 20 gennaio, poche ore dopo l'autopsia.

Il 24 gennaio entrambi i conigli cominciarono a presentare paralisi negli arti posteriori, che divenne rapidamente completa, e si estese agli arti superiori e ai muscoli respiratori rendendo gli animali intensamente dispnoici.

Entrambi i conigli morirono nella mattina del giorno seguente, 25 gennaio. L'autopsia dimostrò un'intensa iperemia del sistema nervoso centrale e delle meningi, senza apparente formazione di essudato.

Le culture eseguite dalla sostanza nervosa dei due conigli diedero luogo, dopo 24 ore, allo sviluppo di uno streptococco in cultura pura, identico a quello ottenuto dal sistema nervoso della nostra ammalata.

Avanti di conoscere l'esito di queste culture avevo inoculato sotto la dura madre di altri due conigli, tre goccie dell'emulsione di porzione del bulbo dei due primi conigli.

Eseguii tale inoculazione la mattina del 25 gennaio. Entrambi i conigli morirono nella giornata seguente, 26 gennaio; anch'essi cogli stessi fenomeni paralitici.

Coll'emulsione del bulbo di questa seconda coppia di conigli, procedendo nello stesso modo, eseguii l'inoculazione sottodurale in una terza coppia di conigli, uno dei quali morì il 28, l'altro il 29 gennaio, presentando la stessa sintomatologia dei precedenti. Anche dalle due ultime coppie di animali ottenni in cultura pura lo stesso streptococco.

L'autopsia dimostrò negli animali delle due ultime coppie, oltre all'intensa iperemia diffusa del sistema nervoso centrale, riscontrata nella prima coppia di animali, la presenza di scarso essudato purulento sottodurale in corrispondenza del punto d'inoculazione.

Parallelamente a queste ricerche praticai in un'altra coppia di conigli l'inoculazione sottodurale di una goccia di cultura in brodo dello streptococco ottenuto dalla nostra ammalata.

Anche questi animali morirono nello spazio di circa 36 ore colla stessa sintomatologia e collo stesso reperto anatomico degli altri animali inoculati direttamente coll'emulsione della sostanza nervosa.

Anche dal sistema nervoso di questi due ultimi animali ricavai lo stesso streptococco in cultura pura.

Il sistema nervoso di tutti gli animali da esperimento venne fissato in alcool assoluto e in sublimato e sottoposto ad un accurato esame microscopico.

In tutti gli animali si ebbe il reperto di una meningo-mielite acuta diffusa, ed in tutti si riuscì a dimostrare nelle sezioni colorate col liquido di Löffler e col metodo di Gram la presenza dello streptococco.

Conclusioni.

Sebbene, come dissi da principio, sia mio intendimento di occuparmi in questo lavoro soltanto di quei casi di paralisi di Landry, nei quali si è avuto un reperto batteriologico positivo, credo di non dovere omettere alcune considerazioni generali intorno alla detta forma morbosa.

È evidente che il concetto odierno della paralisi ascendente acuta di Landry è molto più comprensivo di quello al quale era informata l'originaria descrizione della malattia, e abbraccia un numero assai considerevole

di casi, i quali pur avendo in comune alcuni caratteri clinici fondamentali, presentano varie e sostanziali differenze.

È solo dalla comunanza di questi caratteri clinici fondamentali che è stato determinato il raggruppamento di tali casi.

Sulla opportunità di questo raggruppamento non ci sembra dovere qui ragionare; però è fuori dubbio che anche negli ultimi tempi sono stati registrati da autori competentissimi casi completamente studiati con tutte le risorse della tecnica moderna, i quali corrispondono perfettamente alla originaria descrizione della malattia, quale fu data dal Landry.

Mi sembra che sarebbe giusto conservare per questi soli casi la denominazione di « paralisi ascendente acuta di Landry » e indicare gli altri semplicemente come paralisi ascendenti acute, con qualche attributo che valesse ad indicarne le particolarità, in attesa di una esatta classificazione scientifica.

Il desiderio di questa, che, date le cognizioni che attualmente possediamo intorno alla malattia, non può essere completamente appagato, ha fatto sì che dalla maggior parte degli autori si distinguano dal punto di vista dell'anatomia patologica tre forme principali secondo la presenza e la sede delle lesioni, e precisamente: una forma con reperto anatomico negativo, una forma midollare e una forma neuritica.

Wappenschmitt prendendo come guida, oltre il criterio anatomico, relativamente alla sede delle lesioni, anche i risultati delle ricerche batteriologiche ha classificato nei sei gruppi seguenti i casi finora studiati di paralisi ascendente acuta di Landry:

1° Casi con reperto anatomo-patologico negativo nel midollo spinale e nei nervi periferici e con reperto batteriologico negativo.

2° Casi con reperto anatomo-patologico positivo nel midollo spinale e nei nervi periferici e con reperto batteriologico negativo.

3° Casi con reperto anatomo-patologico positivo nel midollo spinale e nei nervi periferici e con reperto batteriologico positivo.

4° Casi con reperto anatomo-patologico negativo nel midollo spinale, positivo nei nervi periferici e con reperto batteriologico negativo.

5° Casi con reperto anatomo-patologico positivo nel midollo spinale, negativo nei nervi periferici e con reperto batteriologico negativo.

6° Casi con reperto anatomo-patologico positivo nel midollo spinale, negativo nei nervi periferici e con reperto batteriologico positivo.

Tale classificazione ci sembra la più opportuna nello stato attuale delle nostre conoscenze intorno alla forma morbosa in questione.

I 15 casi conosciuti di paralisi ascendente acuta con reperto batteriologico positivo, costituiscono il 3° e il 6° gruppo della classificazione data dallo Wappenschmitt.

Abbiamo già visto che se una parte di essi corrisponde in modo abbastanza completo, dal punto di vista clinico, alla così detta paralisi del Landry, un'altra parte se ne allontana non poco, sopratutto per la presenza di gravi disturbi della sensibilità, di alterazioni della coscienza, di temperatura elevata e per la mancanza o non evidente presenza di fenomeni bulbari.

Di fronte alla varia sintomatologia sorprende l'uniformità del reperto anatomo-patologico consistente per tutti i casi in lesioni flogistiche acute delle meningi e del sistema nervoso centrale, accompagnate o meno da lesioni parimente infiammatorie dei nervi periferici.

Dal punto di vista batteriologico le ricerche sono nel maggior numero dei casi assai incomplete.

Se riteniamo come condizione necessaria per dichiarare un dato microrganismo quale agente patogeno di una determinata affezione del sistema nervoso:

I. Il riscontrarlo nei preparati microscopici;

II. L'ottenerlo in coltura pura, dal sistema nervoso centrale stesso;

III. Il dimostrarne l'azione patogena sugli animali da esperimento;

dobbiamo riconoscere che soltanto il caso di Curschmann ed il mio soddisfano in modo completo a tali esigenze.

Si avvicinano a questi il caso di Remlinger, nel quale il non aver potuto dimostrare l'azione patogena negli animali del germe isolato, si deve probabilmente al fatto che l'inoculazione non venne eseguita sotto la dura madre, come nel caso nostro, ma venne eseguita sotto la cute; il caso di Eisenlohr; il caso di Chantemesse e Ramond, nei quali manca il reperto microscopico dei microrganismi nelle sezioni del sistema nervoso e il caso di Roger e Josuè, nel quale oltre alla mancante dimostrazione nei preparati microscopici del germe patogeno, questo venne isolato dal sangue del cuore, mentre rimasero negative le culture del sistema nervoso centrale.

Ad eccezione del caso del Thomas, il quale isolò soltanto colle culture dal sistema nervoso un microrganismo non determinato, in tutti gli altri casi (Baumgarten, Centanni, Oettinger e Marinesco, Marie e Marinesco, Taurelli-Salimbeni, Piccinino, Seitz, Boinet), il reperto batteriologico si limitò unicamente alla constatazione della presenza dei microrganismi nei preparati microscopici del sistema nervoso centrale e dei nervi periferici.

Si comprende facilmente come il valore relativo di questi reperti microscopici isolati vari secondo le proprietà morfologiche più o meno caratteristiche dei microrganismi riscontrati.

Le specie batteriche dimostrate in modo più o meno completo nei 15 casi di paralisi ascendente acuta fino ad oggi pubblicati furono:

1° In tre casi (Oettinger e Marinesco, Remlinger e nel nostro caso), lo *streptococco.*

2° In due casi (Baumgarten, Marie e Marinesco), il bacillo del *carbonchio.*

3° In due casi (Seitz, Roger e Josuè), il *diplococco.*

4° In un caso (Curschmann), il bacillo del *tifo.*

5° In un caso (Eisenlohr), lo *stafilococco.*

6° Negli altri sei casi (Centanni, Taurelli-Salimbeni, Thomas, Piccinino, Chantemesse e Ramond, Boinet), *bacilli* o *micrococchi* di specie non determinata.

Non posso a meno di rilevare l'analogia quasi perfetta fra il mio caso e quello illustrato da Remlinger.

In entrambi la paralisi ascendente acuta si era sviluppata in individui che avevano recentemente sofferto di una infezione malarica durata lungo tempo; in entrambi i casi il microrganismo dimostrato fu lo streptococco.

Riguardo ai rapporti fra le due infezioni mi accordo perfettamente coll'opinione emessa da Remlinger, che l'infezione malarica pregressa abbia solo agito come causa predisponente, diminuendo la resistenza dell'organismo verso lo streptococco.

Riassumendo mi sembra di poter concludere che esistono indubbiamente casi di mieliti acutissime, determinanti una sindrome clinica, la quale si avvicina più o meno a quella della paralisi ascendente acuta di Landry, *sensu strictiori*, di natura certamente infettiva, essendo determinate da microrganismi patogeni di varia specie, e che il mio caso è uno degli esempi più tipici e più completamente studiati di tali forme.

BIBLIOGRAFIA.

MARTINET. *La paralysie ascendante aigüe.* Thèse de Paris, 1897.

ALBU. *Zur Aetiologie der Paralysis ascendens acuta, nebst Bemerkungen zur Theorie der infectiösen Erkrankungen des Centralnervensystems.* Zeitschrift f. klin. Med., Bd. XXIII, 1893.

LEYDEN und GOLDSCHEIDER. *Die Erkrankungen des Rückenmarkes und der Medulla Oblongata,* in Nothnagel's Spec. Path. u. Therapie, Bd. X, S. 440, 1897.

GUIZZETTI. *Per l'anatomia patologica della paralisi di Landry.* Rivista sperimentale di Freniatria, vol. XXV, fasc. 3° e 4°, anno 1899.

WAPPENSCHMITT. *Ueber Landry'sche Paralyse.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. XVI, H. 3, 4, 1900.

KAPPER. *Beitrag zur Klinik der Landry'schen Paralyse mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bacteriologie und Histologie.* Wiener klin. Woch., Nr. 7, S. 153, 1900.

SCHMAUS. *Vorlesungen ueber die pathologische Anatomie des Rückenmarks,* 1901.

BAUMGARTEN. *Ein eigenthümlicher Fall von Paralysie ascendante aigüe mit Pilzbildung in Blut.* Arch. d. Heilk., XVII, s. 245.

CURSCHMANN. *Bemerkungen über das Verhalten des Centralnervensystems bei acuten In-*

fectionskrankheiten. Verhandl. d. Congress f. inn. Med., V, 1886, S. 469.

CENTANNI. *Ein Fall von Landry'scher Paralyse.* Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol., VIII, Bd. 1890.

EISENLOHR. *C. Ueber Landry'sche Paralyse.* Deut. Med. Wochenschr., n. 38, S. 841, 1890.

OETTINGER e MARINESCO. *De l'origine infectieuse de la paralysie ascendante aigüe ou maladie de Landry.* Sem. Médicale, 1895, pag. 45.

MARIE e MARINESCO. *Sur un cas de paralysie de Landry avec constatation dans les centres nerveux de lésions poliomyélitiques liées à la présence d'un microbe.* Soc. Méd. des Hôpitaux, Sem. Méd., pag. 450, 1895.

TAURELLI-SALIMBENI. *La mielite acuta spinale degli adulti e la paralisi di Landry.* Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena, serie IV, vol. V, da un Referate del Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat., S. 403, 1895.

REMLINGER. *Paralysie ascendante aigüe d'origine streptococcique.* Soc. de Biologie, Sem. Méd., pag. 133, 1896.

THOMAS. *Two cases of acute ascending paralysis with autopsies.* The journal of nerv. and ment. dis., 1897, Nov., da un Referate di Redlich nel Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie, 1893, S. 139.

PICCININO. *Su di un caso di paralisi del Landry.* Annali di Nevrologia, pag. 1, anno 1897.

SEITZ. *Bulbäre und absteigende Lahmung durch Pilzeinwanderung.* Deut. Med. Wochenschr., S. 290, ann. 1897.

CHANTEMESSE et RAMOND. *Epidémie de paralysie ascendante d'origine infectieuse rappelant le Béri-béri.* Compt. rend. de la Soc. de Biologie, pag. 794, ann. 1898.

ROGER et JOSUÉ. *Un cas de paralysie aigüe.* La Presse Médicale, pag. 44, anno 1898.

BOINET. *Un cas de paralysie de Landry.* Gazette des Hôpitaux, n. 50, pag. 468, anno 1899.

II.

ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI IN BOLOGNA
diretto dal prof. Alessandro Codivilla

Contributo clinico alle deformità nella siringomielia e nella tabe

Dott. VITTORIO PUTTI, assistente.

L'importanza che assume qualsiasi contributo alla casistica delle malattie del midollo, mi ha indotto a pubblicare due casi che a queste appartengono e che per la cortesia del prof. Codivilla ho potuto studiare in questi giorni all'Istituto ortopedico Rizzoli. Un interesse speciale assumono essi dal punto di vista dell'ortopedia perchè vengono ad illustrare un capitolo altrettanto interessante quanto poco studiato da noi italiani, quale è quello delle deformità in rapporto a lesioni midollari, capitolo che specie in Germania ha richiamato già da tempo l'attenzione degli studiosi, che ad esso hanno portato a quest'ora un ben largo contributo di osservazioni e di critica.

D'altra parte lo studio dei miei malati servirà a dimostrare come in molti casi il solo esame attento delle deformità ed il loro studio bastino da sè soli a porre il medico nelle migliori condizioni per stabilire una diagnosi che per altre vie gli sarebbe forse riuscita difficile se non impossibile.

UN CASO DI SCOLIOSI SIRINGOMIELICA

La prima delle mie due osservazioni riguarda un uomo di 46 anni nel cui gentilizio diretto e collaterale non si trova nulla di rimarchevole. L'anamnesi remota ci dice che egli ha trascorso sano e robusto la sua prima giovinezza. A 15 anni, reggendo l'aratro, in uno sforzo esagerato cadde a terra sul fianco sinistro. All'istante non avvertì gran dolore, ma rialzatosi si accorse che la gabbia toracica di quel lato si era depressa in corrispondenza della quinta e sesta costola che nella loro parte più prossima allo sterno si erano affondate rilevantemente. A 20 anni cominciò a notare che la colonna vertebrale andava piegandosi verso sinistra. Questa deformità che non gli ha mai procurato dolori è andata poi gradatamente aumentando sino a giungere al punto che ora ci è dato osservare. Verso i 30 anni una certa debolezza nei movimenti dell'arto superiore destro lo fece accorto che questo poco per volta andava diminuendo di volume per un impoverimento delle sue masse muscolari che, incominciato alla mano, si estendeva gradatamente all'avambraccio ed al braccio mentre tutto l'arto irrigidito gli si accollava al tronco in posizione prona. Da circa 6 anni nota che ciò che avvenne per l'arto superiore destro va poco per volta costituendosi anche per l'inferiore dello stesso lato, vale a dire che le masse muscolari sempre più atrofizzatesi hanno condotto l'arto ad uno stato di debolezza e di leggera contrattura in estensione che gli inceppano notevolmente il cammino. Non è mai stato bevitore o fumatore. Non ha mai sofferto di malattie degne di nota Nega di aver contratto sifilide.

STATO PRESENTE. — Uomo di corporatura media, stato scheletrico deforme, pannicolo adiposo scarso, masse muscolari in gran parte atrofiche. Tralascio il reperto degli organi interni che non ha nulla di interessante, e riporto l'esame sommario del sistema nervoso e delle deformità.

REFLESSI. *Testa.* — Le pupille eguali reagiscono bene alla luce, all'accomodazione e alla convergenza. Reflesso corneale e palpebrale pronti; così pure il faringeo ed il masseterino.

Arti superiori. — Esagerati i reflessi del tricipite e del bicipite a sinistra; poco pronti a destra. I reflessi dell'ulna e radio prontissimi a sinistra mancano quasi del tutto a destra.

Arti inferiori. — Reflesso rotuleo esagerato da ambo i lati — Reflesso plantare esagerato a sinistra, pronto a destra — Refiessi periostei della tibia e del perone esagerati a destra, non rilevabili a sinistra — Reflesso del tendine d'Achille poco marcato da ambo i lati. Non Babinsky, non clono del piede e della rotula. Mancano il reflesso cremasterico e gli addominali.

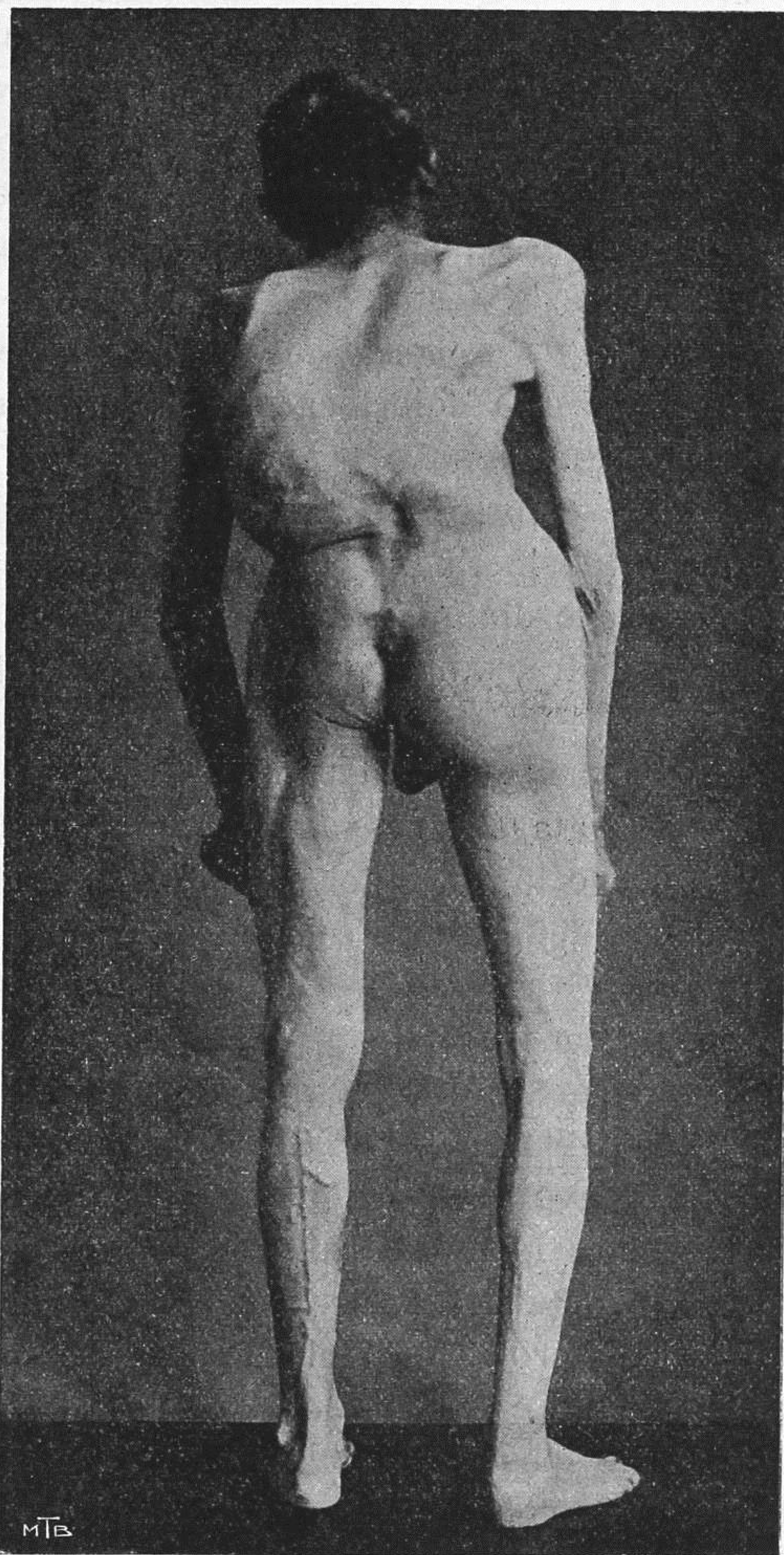


Fig. I.

Esame delle sensibilità. — Al volto tutte le sensibilità sono ben conservate.

Arti superiori. — Le sensibilità tattile, termica, dolorifica vanno in generale diminuendo dalla spalla alla mano. Da ambo i lati delle tre forme di sensibilità le meno percepite sono la tattile e la termica; la dolorifica sebbene visibilmente attutita è però tutto sommato abbastanza conservata. Alle mani, specialmente la destra, tutte le sensazioni sono fortemente indebolite.

Arti inferiori. — La sensibilità tattile è ovunque abbastanza conservata, non così la termica e la dolorifica che, specie alle gambe, sono attenuate e talora pervertite, giacchè in qualche caso il caldo è avvertito per freddo e la puntura dell'ago è spesso accusata come senso di calore.

Al torace. — Tutte tre le forme di sensibilità sono ben conservate.

All'addome. — Nella metà sinistra la sensibilità termica, dolorifica e tattile sono attutite, non così a destra.

Nella *regione posteriore del torace e dell'addome* la sensibilità tattile è ben conservata; la termica e la dolorifica sono molto diminuite nella regione toracica alta, specie fra e sulle scapole.

Il senso di pressione sembra ben conservato ovunque; la localizzazione delle sensazioni è buona. Buono il senso *stereognostico.*

La sensibilità elettrica è diminuita quasi ovunque; in special modo poi su tutta la gamba sinistra, tanto per la corrente galvanica, che per la faradica.

In nessun muscolo si ha segno di R. D.

Non Romberg. — Non atassia, nessun disturbo a carico degli sfinteri.

Riassunto così in breve lo stato del sistema nervoso del malato passiamo all'esame delle sue deformità rivolgendo anzitutto lo sguardo alla

Deformità vertebrale e toracica. — Per brevità e per maggiore chiarezza riporto qui accanto un tracciato grafico della deviazione vertebrale ottenuta collo scoliosometro Schulthess, uno dei più esatti apparecchi per la misurazione delle deformità rachidee. Si rileva da esso come si tratti nel nostro caso di una grave scoliosi dorsale sinistra accompagnata da una scoliosi lombare destra meno rilevante. La prima ha il suo apice in corrispondenza circa della 5ª dorsale, la seconda della 2ª lombare. Il punto di passaggio della linea di proiezione delle apofisi spinose sulla perpendicolare innalzata dal bacino è a livello circa della 10ª dorsale. Superiormente la colonna cervicale spostata in totalità verso sinistra di circa 4 centimetri ha perduta la sua fisiologica lordosi sostituita da una cifosi così marcata che l'apice della spranghetta metallica dello scoliosometro non ha potuto raggiungerla nella sua porzione più alta.

La proiezione sagittale della linea delle apofisi spinose fa vedere che la scoliosi non è pura, ma complicata da una cifosi rilevante che rag-

giunge il suo massimo di curva verso l'8ª dorsale appianando in basso la fisiologica lordosi lombare.

Scoliosi e cifosi sono complicate da *torsione* dei corpi vertebrali di cui sono indice:

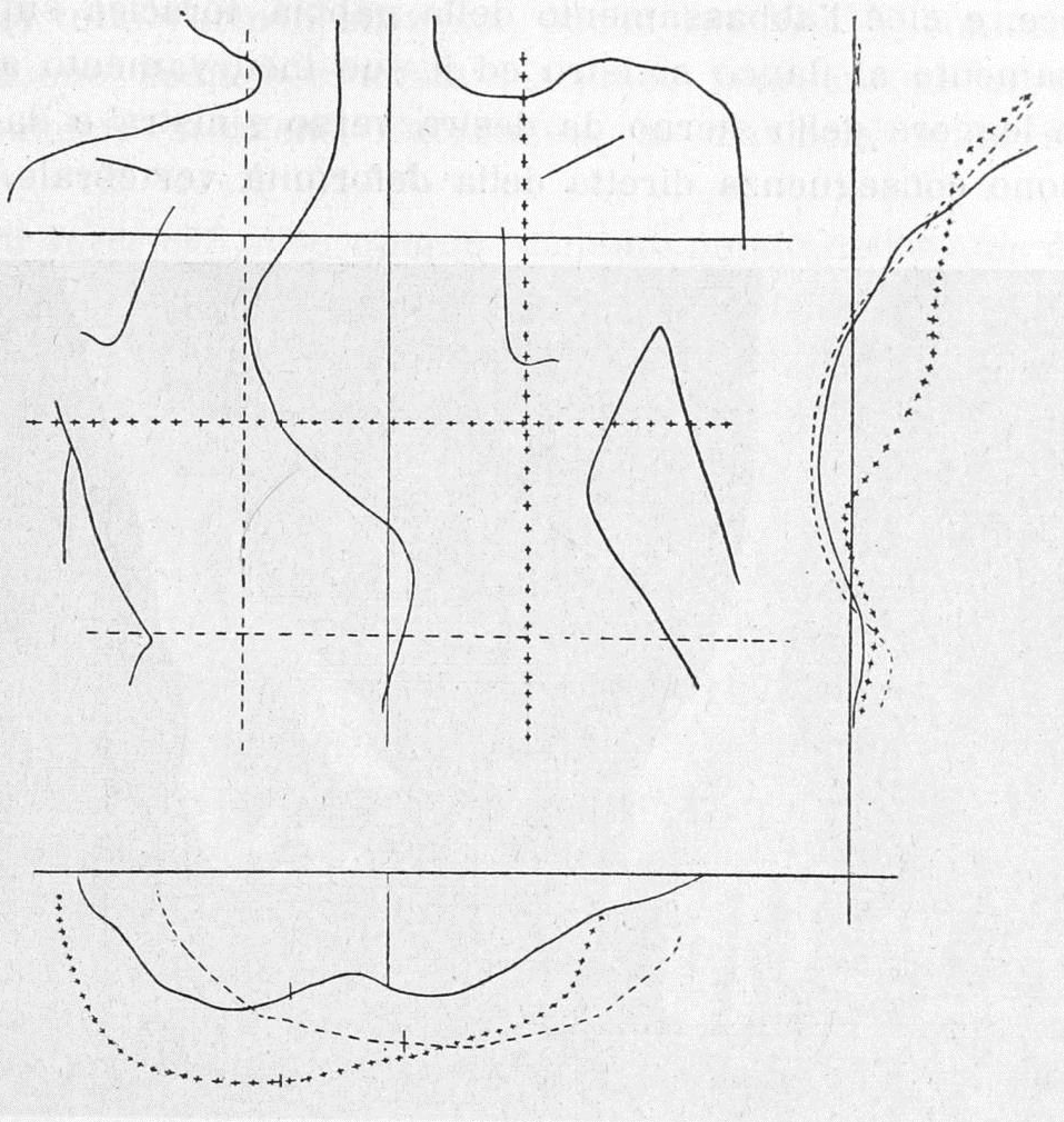


Fig. II.

1° L'affondamento della metà destra della gabbia costale accompagnato da un rialzamento notevole della medesima nella sua metà sinistra;

2° lo spostamento in alto della scapola sinistra;

3° la scomparsa quasi totale del solco paraspinoso;

4° il risultato dell'esame col *trapezio di livello* che indica in basso alla 2ª lombare 4° di torsione a destra; in alto alla 7ª dorsale 8° di torsione a sinistra.

Le misure prese col *compasso di livello* indicano che la linea di congiunzione delle S. I. A. S. è spostata di 12° verso destra, segno questo dell'inclinazione del bacino verso quel lato; inclinazione necessaria a controbilanciare la totale deviazione del tronco verso sinistra, ma che ha alla sua volta condotto ad una viziata posizione degli arti inferiori per cui mentre il destro è costretto ad una forzata flessione, il sinistro si mantiene in estensione continua.

Anteriormente la gabbia toracica è manifestamente deformata; però

non tutto ciò che osserviamo è conseguenza della posizione viziata della colonna vertebrale, poichè l'infossamento che si riscontra nella sua metà sinistra, e di cui abbiamo già detto, è da mettersi in rapporto, per quanto ce ne asserisce il malato, colla caduta fatta reggendo l'aratro. Tutto il resto invece, e cioè l'abbassamento della gabbia toracica sull'addome, il suo infossamento al fianco sinistro ed il suo incurvamento al destro, la deviazione leggera dello sterno da destra verso sinistra e dall'alto verso il basso sono conseguenza diretta della deformità vertebrale.

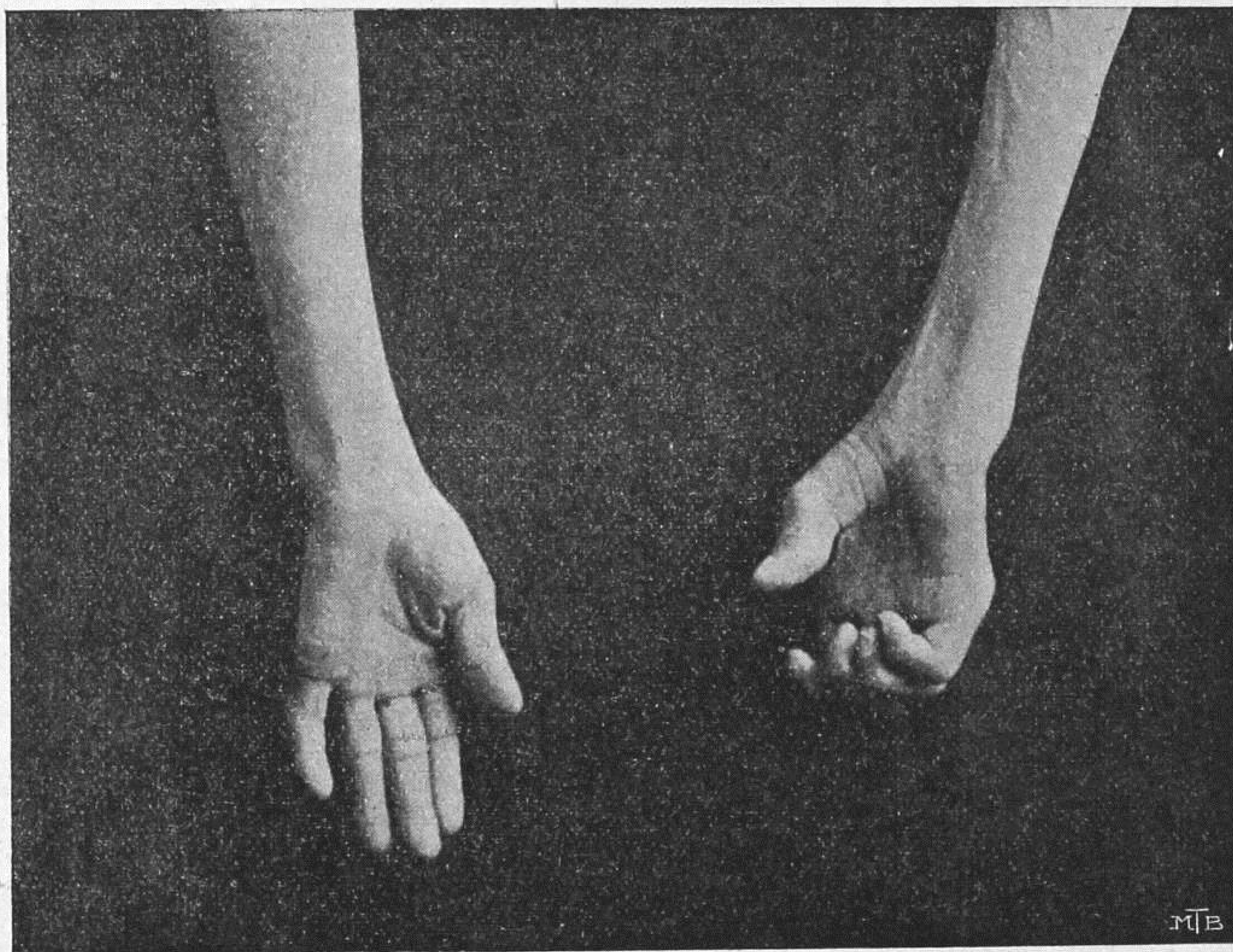


Fig. III.

Deformità degli arti. — Da questo punto di vista il più interessante è l'arto superiore destro, in cui le masse muscolari sono atrofizzate nella loro totalità, cosicchè il malato non può ora compiere che movimenti attivi limitatissimi.

La mano si trova in una posizione di contrattura per cui le ultime falangi sono flesse sulle seconde e queste leggermente sulle prime in modo tale che nell'insieme essa si avvicina di molto alla forma di *mano ad artiglio.* Le masse carnose dei piccoli muscoli della mano sono in gran parte svanite, cosicchè non resta più traccia di eminenza tenare ed ipotenare; il pollice, ingrossato nel suo scheletro, può ancora discretamente opporsi alle altre dita. Tutta la mano ha un color cianotico che scompare in parte dopo che è rimasta per qualche tempo in posizione orizzontale.

Lo skiagramma radiografico della mano non ci rivela gran che di

interessante, se si eccettua una sublussazione dell'ultima falange del pollice ed un ingrossamento evidente dei capi distali dei metacarpi.

Alle *spalle* la profonda atrofia del deltoide che, assai più marcata a destra che a sinistra, ha condotto ad una posizione permanente in forte adduzione di tutto l'arto destro, ha anche alterato i contorni normali dell'articolazione scapolo-omerale lasciando scorgere al di sotto delle masse muscolari atrofiche, l'acromion, la clavicola e la spina della scapola.

Agli arti *inferiori* oltre quanto abbiamo notato nell'esame del sistema nervoso, si osserva un'atrofia non molto pronunciata dei muscoli di tutto l'arto destro, specie alla coscia. I movimenti tanto attivi che passivi sono in ambedue gli arti abbastanza buoni, eccettuata la rotazione interna che è impossibile al piede destro.

***

Sino dalle ricerche di Bernhard è noto che la scoliosi non è solo una manifestazione comune, ma un segno caratteristico ed importante della siringomielia.

La statistica riportata da Bernhard e basata sull'esame di 70 casi raccolti nella letteratura, dà il 25 per cento di siringomielici scoliotici; Astiè ulteriormente ha portato la percentuale all'80, ma Schlesinger che del soggetto ha una pratica ed una conoscenza indiscussa, fa notare che tale cifra è probabilmente esagerata, perchè in essa sono comprese scoliosi di lieve grado e forse non siringomieliche, mentre dalle sue numerose osservazioni egli trae una percentuale del 51 per cento. Quello però che più interessa, specie dal punto di vista ortopedico, si è che lo studio accurato dei casi e l'accrescersi delle osservazioni hanno permesso di fare della scoliosi siringomielica una forma di deviazione vertebrale abbastanza caratteristica e sempre ben differenziabile, almeno da chi ha un po' di pratica dell'argomento, dagli altri tipi di deformità vertebrale.

La scoliosi siringomielica non è che in rarissimi casi una scoliosi pura, ma sempre associata ad una cifosi di alto grado. È già questo un buon carattere differenziale colle comuni forme di deviazioni vertebrali rachitiche e colle così dette *abituali* in cui è raro riscontrare una così grave combinazione delle due forme.

Dalle statistiche fino ad ora raccolte appare che la curvatura è in grande prevalenza a convessità destra. Sarebbe forse arduo se non superfluo il volere entrare qui nella questione del perchè di questa prevalenza di scoliosi destra, questione che già per le forme di scoliosi non siringomieliche ha fatto spargere fiumi di inchiostro e che nel caso della

siringomielia ha richiamato in campo molte ipotesi più o meno fondate, cui mi limiterò di accennare più avanti.

Una lordosi siringomielica è stata riscontrata solo in un caso di Bruhl ed in due di Schlesinger; mai si è riscontrata una curvatura ad angolo acuto. Uno dei caratteri più salienti della deviazione scoliotica da siringomielia è che essa, a differenza delle altre che sogliono comparire nella parte mediana della colonna dorsale, colpisce di predilezione le ultime vertebre cervicali o le prime dorsali. Le curve di compenso risiedono per lo più nelle prime lombari o nelle ultime dorsali.

Non si deve però credere che nei casi in cui tutta la colonna è incurvata, ciò sia avvenuto nello stesso tempo e sino da principio, chè anzi il processo incomincia dapprima in un breve tratto della colonna, in una o due vertebre e solo consecutivamente si estende a tutto l'asse.

È stato più volte osservato che la colonna vertebrale in alcuni casi dà dolori, talora costanti, talora intermittenti. Di questi dolori si è incolpato per lo più una pachimeningite sviluppatasi nel decorso della siringomielia: sebbene molte volte al tavolo anatomico non si siano riscontrate lesioni delle due meningi.

Senza volere negare che in qualche caso i dolori siano dipendenti da una pachimeningite, sembra assai più semplice però il pensare che essi abbiano la loro ragione d'essere nelle gravi lesioni trofiche a cui in questi casi soggiaciono le vertebre.

Queste modificazioni anatomiche delle vertebre non sono altro che il prodotto dei fatti trofici vasomotori dipendenti dalla lesione midollare e differiscono di poco da quelle che si riscontrano anche nelle ossa dei tabetici. Si tratta in tesi generale di una rarefazione di tutto il tessuto osseo e di un impoverimento di questo in sali calcarei, cosicchè l'osso diviene molle e friabile.

La mobilità della colonna vertebrale è nei primi tempi in cui la curva si va formando, abbastanza conservata; col progredire del processo, però, va diminuendo, ad incominciare da quel punto in cui la curva è più marcata. È stato detto che la torsione dei corpi vertebrali manca nella scoliosi siringomielica. In realtà, una torsione di maggiore o minor grado esiste sempre, benchè in alcuni casi essa sia resa meno evidente per la curvatura scoliotica molto elevata. Di essa è però sempre un buon segno la posizione di una delle scapole che, o si trova spostata all'infuori, o elevata rispetto all'altra. Nei 18 casi studiati da Borchard, solo in due non furono osservate modificazioni nella posizione delle scapole.

Nel caso da me studiato, come già ho detto, la torsione è assai manifesta, e ciò forse anche in dipendenza della curvatura scoliotica, che, per essere siringomielica, non è molto alta.

Le alterazioni della gabbia toracica, sono nella siringomielia delle più varie. Talora si tratta solo di un lieve spostamento, talora, invece, alcune costole si riuniscono una sull'altra, e formano una vera parete ossea. Mentre in questi casi la gravità della deformità costale è in rapporto diretto col maggiore o minore incurvamento del rachide, in altri il torace può assumere di per sè una forma speciale, sul cui modo di sviluppo non si hanno ancora notizie certe. Voglio alludere a quello che Marie ed Astié hanno chiamato *torax en bateau*, e che osservazioni ulteriori hanno dimostrato non essere assolutamente proprio alla siringomielia.

Intimo è il rapporto che esiste fra la deviazione vertebrale e le lesioni ossee ed articolari di tutto lo scheletro, così comuni nella siringomielia. Talora, la prima a formarsi, è la curva scoliotica, e solo in seguito, generalmente dopo poco tempo, si stabiliscono le osteoartropatie; talora avviene il contrario, ed in questi casi la deviazione rachidea è influenzata fortemente dalla lesione ossea od articolare stabilitasi.

Sono rari i casi in cui si possono osservare gravi artropatie senza scoliosi e viceversa.

Nel nostro caso l'anamnesi sembra accertare che la prima a comparire è stata la curvatura vertebrale e solo dopo molto tempo si è andata sviluppando la deformità all'arto superiore destro.

Nessun rapporto esiste invece fra la posizione della curvatura scoliotica e la localizzazione delle lesioni midollari. Così in alcuni casi al tavolo anatomico si riscontrano lesioni limitate al rigonfiamento cervicale, mentre la colonna vertebrale è presa nella sua totalità; in altri, ad una siringomielia di tutto il midollo, fa riscontro una leggiera curvatura della colonna cervicale.

Ammesso in tesi generale che la causa prima della scoliosi siringomielica è la lesione midollare stessa che porta come conseguenza a dei disturbi trofici alteranti la costituzione del tessuto osseo delle vertebre, resta ancora da rendersi conto della forma della curvatura scoliotica e degli agenti che su questa principalmente agiscono.

Roth, e con lui quelli che credono alla natura miopatica della scoliosi, ammettono che la deviazione vertebrale trovi la sua prima causa nella debolezza della musculatura di un lato dei muscoli della colonna, debolezza dovuta ad una degenerazione dei muscoli stessi, riscontrata al microscopio. Ma in realtà è troppo piccolo il numero dei casi in cui si può riscontrare questa atrofia degenerativa per poter dare costantemente ad essi una importanza causale sul costituirsi della curva scoliotica, tenendo calcolo anche, come ha giustamente obbiettato Hallion, che in casi di poliomielite con grave paralisi e degenerazione dei muscoli toracici, solo raramente si sono riscontrate scoliosi.

Krönig credeva che, come nella tabe, anche nella siringomielia dovesse darsi importanza alla cosiddetta *poliartrite vertebrale*, causa di alterazioni negli apparati legamentosi ed articolari fra vertebra e vertebra. L'ipotesi cade però davanti alle osservazioni anatomiche e radiografiche in cui queste lesioni non sono state riscontrate.

Jeliffe crede che la forma della scoliosi siringomielica trovi la sua ragion d'essere in una scoliosi abituale che si aggraverebbe in seguito alle lesioni trofiche delle vertebre. Così egli spiega anche la preponderanza della scoliosi siringomielica a curvatura destra, inquantochè è assai comune, secondo lui, trovare nell'uomo una deviazione abituale del rachide verso destra, in rapporto con lo sviluppo maggiore dei muscoli dell'arto superiore di questo lato.

Non differisce di molto da questa l'ipotesi di Volkmann e Roser, che annettono una grande importanza all'ineguale carico (Belastung) della colonna vertebrale.

Borchard, che in ordine di tempo è l'ultimo che si è occupato dell'argomento, dopo prese in esame le ipotesi in breve ora riassunte, conclude che, appoggiandosi specialmente alla teoria di Jeliffe od alla consimile di Volkmann e Roser, egli crede che la forma della deviazione vertebrale nella siringomielia trova sempre la sua spiegazione nelle alterazioni stabilitesi ad un arto superiore. Questo, o rimane inattivo per atrofia delle sue masse muscolari, ed allora la colonna vertebrale è trascinata verso l'altro che ha preso il sopravvento, o le lesioni articolari ed ossee di un braccio e il relativo gonfiarsi ed ingrossarsi di questo, costituiscono uno stato di squilibrio tale, da permettere alla colonna vertebrale di piegarsi verso quel lato.

Quantunque questa spiegazione appaia come una delle più verosimili, non mi sembra però che riesca a renderci ragione di quei casi (ed il mio è appunto uno di quelli), in cui la curvatura della colonna ha preceduto di molti anni lo stabilirsi di atrofie muscolari o lesioni osteoarticolari agli arti superiori.

Nel caso da me studiato, i caratteri della deformità vertebrale rilevabili in parte dall'anamnesi, in parte dalla descrizione che ne ho fatto, mi paiono sufficienti per escludere *a priori* che ci troviamo di fronte ad uno di quei tipi di comune deviazione del rachide in rapporto o a rachitismo, o ad una abituale viziata posizione del malato, o ad uno squilibrio nella base statica del suo corpo.

Anzi tutto l'anamnesi remota e prossima del nostro uomo, l'esame obbiettivo accurato e l'aspetto della sua deformità non parlano per una *scoliosi rachitica* che si manifesta nella grande maggioranza dei casi al principio del secondo anno di età, e si trova in individui che di rachi-

tismo dimostrano stimmate evidenti e che spesso hanno una cattiva derivazione. I rachitici poi, presentano un tipo di scoliosi abbastanza caratteristico in cui la curva vertebrale, quasi sempre ad angolo assai acuto e con torsione rilevante, comprende tutta la colonna vertebrale ed ha il suo apice in corrispondenza della 7ª od 8ª vertebra dorsale. E ciò per non parlare che dei caratteri più salienti. L'ipotesi di una scoliosi rachitica cade poi del tutto se si pensa all'età in cui la deviazione si è manifestata, e cioè a 20 anni.

Ad una *scoliosi abituale* non è, almeno in parte, il caso di pensare anzitutto perchè per il mestiere che il nostro malato ha esercitato, cioè quello di contadino, per quanto io mi sappia, non si è costretti a tenere posizioni di abitudine tali da spiegarci una deviazione di così alto grado; secondariamente perchè la scoliosi abituale, che si sviluppa quasi sempre nella seconda metà del primo decennio, e non può svilupparsi che durante il periodo di accrescimento e quindi non al 20° anno di età, non presenta mai delle forme di combinazione con la cifosi così gravi come nel nostro caso.

Che non si tratti di una *scoliosi statica* è manifesto poichè l'anamnesi non dà argomenti per supporla e ciò che osserviamo ora agli arti inferiori (cioè flessione della gamba destra ed estensione della sinistra) è avvenuto solo come conseguenza, non come causa della deviazione vertebrale.

Non mi perdo più oltre in una diagnosi differenziale con altre forme di scoliosi quali quella da empiema, cicatrici, poliomielite, traumi, ischialgie, ecc., che non hanno nulla a che vedere col nostro caso, tanto più che chi ha un po' di pratica dell'argomento scorgerà nel mio malato un tipo di scoliosi troppo caratteristico per doversi inutilmente fermare ad uno studio minuto e forse superfluo di dlfferenziazione.

Ho detto più sopra che la scoliosi siringomielica è nella maggior parte dei casi a convessità destra. Nel mio uomo, al contrario, essa si è manifestata sino dal principio con una curvatura a sinistra. Volendosi rendere ragione del come ciò sia avvenuto io credo che non sia azzardato il supporre che nel caso speciale una influenza non piccola abbia avuta sulla forma della scoliosi, la grave atrofia in cui sono cadute le masse muscolari dell'arto superiore destro dalla mano alla spalla. L'inattività e l'impotenza di questo braccio han costretto l'altro ad una funzione vicariante esagerata che ha portato ad un aumento delle sue masse muscolari, la cui azione si è fatta sentire anche sul rachide, le cui vertebre, già in qualche parte alterate nella loro costituzione istologica, hanno ceduto senza opposizione alla influenza preponderante della muscolatura del braccio sinistro.

Non dirò che l'atrofia dell'arto superiore destro sia stato il *primum movens* della curvatura a sinistra del rachide perchè è facile obbiettarmi che l'anamnesi spiega chiaramente che la curvatura vertebrale ha preceduto di molti anni lo stabilirsi dei fenomeni atrofici al braccio. La causa primissima della curvatura sinistra è, a mio vedere, da ricercarsi in una assai probabile scoliosi abituale sinistra magari di lieve grado, ed all'uomo stesso sconosciuta, in rapporto coll'essere egli sempre stato, nel suo mestiere di contadino, di preferenza mancino. Ciò posto è facile comprendere come, al sopraggiungere delle lesioni trofiche delle vertebre, la colonna abbia ceduto con assai maggior facilità da quel lato verso cui *a priori* era, magari lievemente, deviata, e che questa deviazione si sia poi in seguito stabilita assolutamente al sopraggiungere dell'atrofia del braccio destro.

Un caso di piede tabetico come primissima manifestazione della tabe.

Il secondo caso da me studiato è certamente più interessante tanto dal punto di vista ortopedico quauto da quello della clinica generale. E

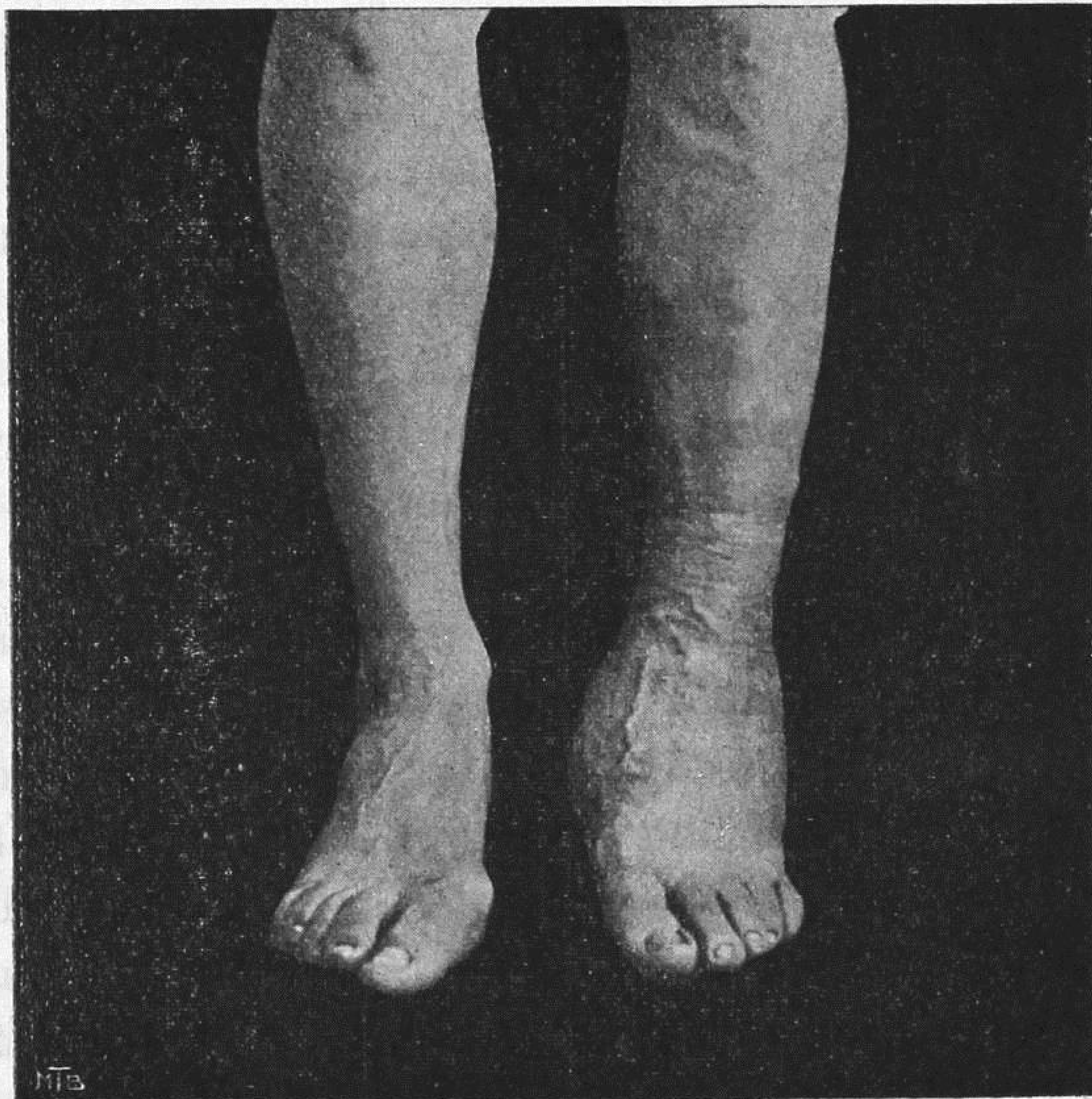


Fig. IV.

ciò per più ragioni. In primo luogo perchè il piede tabetico in qualsiasi delle sue forme è fra le manifestazioni osteoarticolari della tabe una delle

più rare; secondariamente perchè tale deformità assume nel nostro caso una importanza speciale inquantochè è essa il solo sintomo di tabe che nel nostro malato possiamo svelare; da ultimo perchè ho potuto trarre dalla deformità del mio ammalato due skiagrammi radiografici, che, aggiunti ai pochi altri reperibili nella letteratura, serviranno sempre più a mettere in evidenza la tipica deformazione ossea del piede piatto tabetico.

Il mio malato, impiegato ferroviario, conta ora 50 anni.

Nulla d'interessante nel suo gentilizio, tanto diretto che collaterale. L'anamnesi remota ci dice che egli è sempre stato uomo sano e forte, che non ha mai sofferto di malattie degne di nota. Si è ammogliato con una donna sana da cui ha avuto figli pure sani. Nega di avere ma contratto malattie veneree; è buon mangiatore e parco bevitore.

Dall'anamnesi prossima rileviamo che circa 5 anni or sono ebbe a soffrire un callo suppurato al piccolo dito del piede sinistro di cui guarì solo dopo 8 mesi.

Un anno e mezzo fa scendendo con un salto da un tram avvertì un lieve dolore al piede sinistro. A ciò egli non diede gran peso; però ritornando a casa dopo avere compiuto un lungo tratto di cammino ebbe senso di stanchezza e freddo all'arto sinistro. Durante la notte dormì poco e gli parve che il piede sinistro fosse più pesante dell'altro. Quando al mattino si svegliò vide che realmente il piede si era gonfiato tanto da assumere circa l'aspetto che ha presentemente e che fra poco descriverò.

Tutto ciò avvenne senza il minimo dolore. Da allora in poi le cose si sono pressochè conservate negli stessi termini. L'ammalato non si è mai lagnato di dolore, fa uso del suo piede con ogni disinvoltura, cammina sicuro e dice che può, al caso, correre e saltare senza il minimo impaccio. Fra i molti sanitari che lo hanno visitato vi è stato chi ha fatto diagnosi di ascesso freddo, chi di una semplice artrite delle piccole ossa del carpo, guaribile con pochi massaggi, chi ancora di sarcoma.

Non credo opportuno ripetere qui tutto l'esame obbiettivo del mio malato, mi limiterò invece solo all'esposizione sommaria di ciò che di più interessante si rileva dall'esame del sistema nervoso.

Le pupille sono normali di forma e di apertura; normali sono i reflessi alla luce, all'accomodazione, alla convergenza, al dolore; normali i reflessi faringeo e masseterino. Agli arti superiori tutti i reflessi sono abbastanza pronti; agli inferiori i reflessi rotulei sono conservati da ambo i lati; il plantare abbastanza evidente a destra è rilevabile a sinistra; il reflesso del tendine d'Achille manca d'ambo i lati; mancano pure il reflesso cremasterico e gli addominali.

All'esame della sensibilità non si riesce a svelare nessuna zona di anestesia o iperestesia nè a disposizione segmentaria nè radicolare. Solo,

localizzata al piede ed alla gamba sinistra, si rileva qualche parestesia, una lieve analgesia e talvolta un po' di ritardo nelle sensazioni specialmente dolorose e tattili. La localizzazione di senso è buona. La sensibilità ossea è conservata ovunque.

D'altra parte non segno alcuno di atassia e di incoordinazione. L'ammalato può stare in piedi fermo e camminare ad occhi chiusi senza dare il minimo segno di incertezza; la sua marcia è quella di un uomo sicuro e cosciente dei suoi movimenti. Invitato a toccarsi colle mani e coi piedi altre parti del corpo non cade mai in errore. Non ipotonia muscolare, non disturbi degli sfinteri. Subbiettivamente egli dice di non avere mai avvertiti dolori di sorta nè al tronco nè agli arti.

***

Tutto sommato adunque qualora non si voglia annettere una certa importanza alla mancanza da ambo i lati del reflesso del tendine d'Achille (fenomeno a cui specialmente Babinsky dà altrettanto valore quanto al reperto del segno di Westfall) nel nostro malato non si riscontra alcun sintoma di lesione dei cordoni posteriori. Al contrario il suo piede deforme ha tutti i caratteri, senza che uno solo manchi, perchè si debba ritenere un piede tabetico.

È noto che il primo a dare una descrizione di una artropatia tabetica del piede, costituente un vero tipo sintomatologico fu Joffroy col suo *pied bot tabétique* che non è altro che un piede torto, equino, varo atonico. Dopo di lui Charcot e Fèrè descrissero un piede *piatto* tabetico e la loro descrizione fu in seguito avvalorata da infiniti esempi portati da altri autori. I caratteri patognomonici del piede piatto tabetico tratti dalla descrizione stessa che ne fa Charcot si possono così riassumere: deformità caratterizzata da una tumefazione del piede, rilevante in ispecie in corrispondenza dell'articolazione tarso-metatarsica, che rispetta le dita e che si spinge in alto talora su tutta la gamba, talora limitata al solo piede; tumefazione caratterizzata dalla mancanza quasi completa di fenomeni infiammatorî, che non produce dolori, che compare e scompare colla stessa facilità a seconda del lavoro che il malato è costretto a fare coll'arto leso e quindi a seconda che il malato si mette nelle condizioni di danneggiare più o meno, coi movimenti della deambulazione, lo scheletro del suo piede.

La tumefazione, che, come abbiamo detto, è rilevante specialmente all'articolazione tarso-metatarsica, riempie la volta plantare arrotondando il margine interno del piede dove talora si nota una sporgenza abbastanza marcata corrispondente alla apofisi dello scafoide ed al primo cu-

neiforme. I metatarsi sono spostati all'infuori; tutto il piede è accorciato, donde il suo aspetto cubico; i movimenti nelle varie artico lazioni sono quasi nulli.

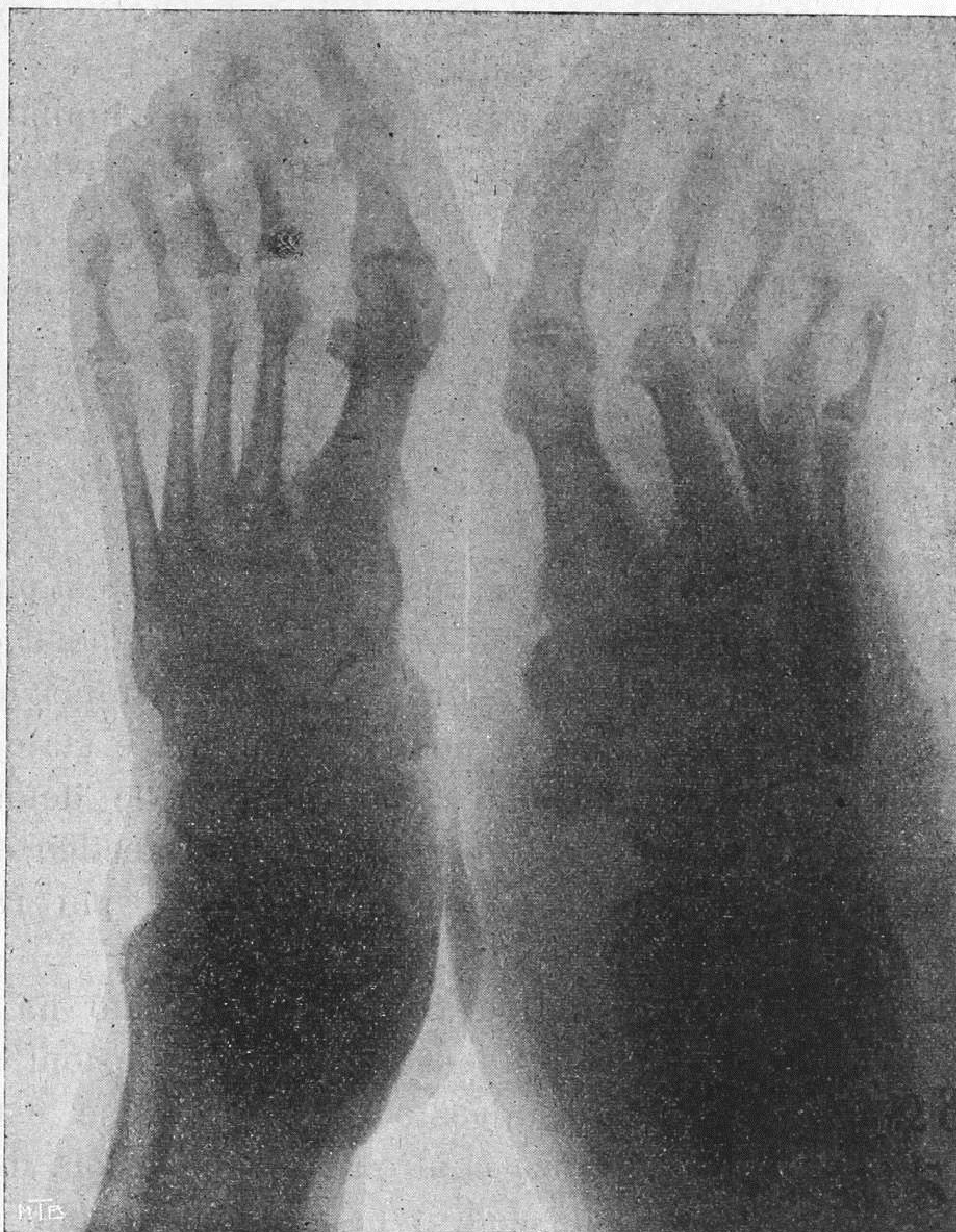


Fig. V.

Nel mio caso il ripetere la descrizione classica di Charcot e Fèrè sarebbe un descrivere esattamente la deformità.

Si tratta infatti di un piede fortemente tumefatto, raccorciato e arrotondito. La tumefazione, rilevante specialmente in corrispondenza della articolazione tarso-metatarsica, si spinge in alto sino a tutto il terzo inferiore della gamba, in basso sino alle articolazioni metatarso-falangee, cosicchè le dita ne sono libere e conservano il loro volume normale. In seguito alla tumefazione ed anche alle lesioni dello scheletro la volta plantare è quasi interamente scomparsa tanto che tutto il piede ha preso un aspetto cubico caratteristico. La pelle è sulla tumefazione fortemente

tesa, non calda nè arrossata, solo in qualche punto leggermente pigmentata; su di essa scorrono tronchi venosi dilatati.

La pressione del polpastrello del dito non lascia traccia di sè e non risveglia dolore in alcun punto se si eccettua in una piccola zona al disotto del malleolo interno. La palpazione dello scheletro è resa impossibile dalla tumefazione delle parti molli sovrastanti.

I movimenti attivi di estensione e flessione sono limitati; quelli di rotazione interna ed esterna limitatissimi. In quelli passivi si avvertono sfregamenti e scrosci articolari.

Alla misurazione si ha:

Gamba sinistra	3° medio	cm. 37,	gamba destra	cm.	32 1/2
Id.	3° inferiore	» 32,	id.	»	20 1/2
Id.	artic. tarso-metatar. .	» 33,	id.	»	26.

Come ognuno comprende è di grande interesse sia dal punto di vista puramento scientifico come da quello pratico della diagnosi della forma morbosa, il potersi in tali casi procurare lo skiagramma radiografico della deformità. Questo però sino ai nostri giorni non è stato fatto che in pochi casi, anzitutto perchè lo studio radiografico delle deformità conta ancora pochi anni, secondariamente perchè il piede tabetico è sempre fra le lesioni osteo-articolari della tabe una di quelle che più raramente si presentano all'osservazione del medico.

Nel nostro caso il reperto radiografico se da un lato ha facilitato di molto la diagnosi, ha dall'altro permesso di scoprire lesioni scheletriche tali quali non si sarebbero mai supposte col solo esame esterno e che assumono una speciale importanza confrontate colle lesioni messe in luce dalle poche altre radiografie di piedi tabetici, inquantochè mi sembra permettano di stabilire un tipo di deformità dello scheletro osseo del piede tutto proprio alla lesione dei cordoni posteriori.

Per convincersi di questo basterà confrontare i rontgogrammi che io presento coi pochi altri di piedi piatti tabetici e in ispecie con quello présentato da Schultz alla Società medica di Berlino. In questo caso la descrizione delle lesioni osteoarticolari e la loro rappresentazione radiografica collimano in modo sorprendente con ciò che io ho potuto osservare nel mio malato.

Infatti il rontgogramma qui unito dimostra anzitutto che il piede sinistro è più corto di circa 2 cm. del destro mentre è di questo più largo 1 cm. e mezzo a livello dell'articolazione tarso-metatarsica. Le articolazioni dei metatarsi colle dita formano un angolo aperto in fuori assai più marcato che dal lato sano. I metatarsi appaiono ruotati nel loro asse

dall'interno verso l'esterno tanto che volgono verso l'alto la loro faccia interna.

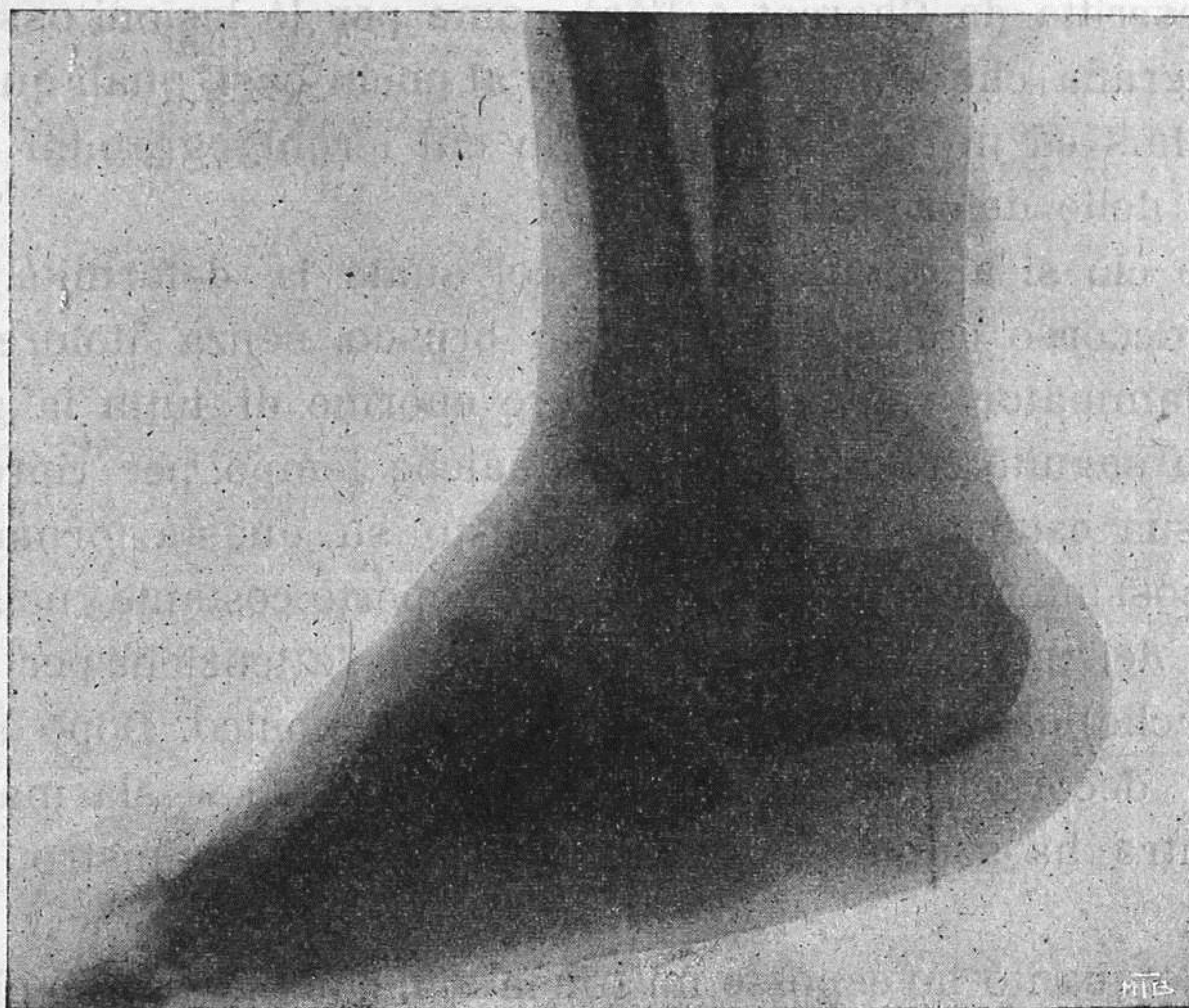


Fig VI.

Gravissime sono le lesioni del tarso. Al margine interno del piede il primo cuneiforme sembra aver cambiato direzione mettendosi di coltello fra lo scafoide ed il capo prossimale del primo metatarso. Gli altri due cuneiformi e l'estremità distale del cuboide formano un tutto di cui non è più possibile riconoscere le parti; solo appare abbastanza netto l'interstizio articolare fra calcagno e cuboide, che lascia comprendere come il cuboide stesso abbia cambiato la sua direzione che normalmente è dall'indietro all'avanti, mentre ora è dall'esterno all'interno.

Dello scafoide restano pochi residui rappresentati in ispecie da una cresta bizzarra che sporge fortemente al margine interno del piede. La testa dell'astragalo così ben delineata dal lato sano è completamente svanita al piede sinistro.

La radiografia del piede visto di fianco spiega l'affondamento della volta plantare, giacchè l'astragalo invece di avere il suo maggior asse diretto dall'indietro all'avanti lo ha ora diretto dall'alto verso il basso, mentre i tre cuneiformi in uno coi capi prossimali dei primi metatarsi si sono spostati in alto abbandonando i loro rapporti normali colla faccia anteriore dell'astragalo, che, libero dal loro contatto e sublussato, si spinge in basso riempiendo la volta plantare.

Come ho detto adunque sin da principio in questo piede si trovano

tutti i caratteri, senza che uno solo manchi, di un piede piatto tabetico, così per la sua forma esterna che corrisponde esattamente a quella in più casi descritta da Charcot e Fèrè, come per le lesioni ossee rilevateci dalla radiografia che somigliano molto ai pochi casi, quali quelli di Jacob, Wilde, Willms ed in ispecie Schultz, in cui i rontgogrammi illustrano la descrizione delle deformità.

A tutto ciò si aggiunga il modo col quale la deformità si è sviluppata ed il decorso consecutivo: inizio brusco, senza dolore e senza fenomeni infiammatorî rilevanti; gonfiore enorme di tutta la gamba, gonfiore che in seguito è diminuito, per qualche tempo, per riprendere poco a poco la sua estensione primitiva. Insisto su questa forma di tumefazione dirò così intermittente perchè il suo reperto costante nelle artropatie da malattie del midollo (Sokoloff vi richiama l'attenzione per le artropatie siringomieliche) ha assunto un valore patognomonico. Dopo i primi fenomeni acuti decorso cronico senza che l'ammalato si sia mai lagnato di dolori, mentre ha sempre fatto uso del suo arto sinistro come di un arto sano.

Da tutto quanto ho esposto mi son fatto il convincimento che nel nostro caso si tratti di un piede tabetico in un individuo che di tabe non ha nessunissima manifestazione. Qualora non si voglia pensare che la forma e la costituzione scheletrica del piede tabetico possa essere manifestazione anche di altre entità morbose, io vedo nel mio caso un esempio interessante perchè unico di un'osteoartropatia come *primissimo* sintoma di una sindrome morbosa che con probabilità dovrà col tempo manifestarsi.

Ho detto che il caso da me descritto è unico e credo di non essermi sbagliato. Sfogliando la letteratura dell'argomento non ho trovato che un caso solo che anche per riguardo all'anamnesi abbia qualche attinenza col mio ed è quello di Schultz, in cui è bene però notare che quando il malato si presentò al medico, oltre ad un piede tabetico aveva altre manifestazioni di tabe, benchè assicurasse che primo sintoma della sua malattia era stata la deformità del piede. L'asserzione di Strümpell, Kienböck ed altri che l'artropatia è spesso un sintoma precoce della tabe è confermata anche dagli 11 casi raccolti nella tesi di Schneider in cui però le artropatie sono sempre comparse come sintoma precoce, mai come sintoma assolutamente iniziale della tabe.

III.

Un caso di paralisi nucleare del terzo paio dei nervi cerebrali con autopsia

per il dott. GIUSEPPE FINZI, medico primario.

Il giorno 30 novembre del 1903 fu condotta all'Ospedale di Santo Spirito in Casale Monferrato una vecchia di 75 anni, vedova, certa M... M..., che viveva da sola in una misera stanzetta, e che era stata trovata dalle sue vicine distesa in terra come svenuta. Essa fu accolta nel riparto medico. Non fu possibile avere di lei notizie anamnestiche, sia perchè essa non rispondeva affatto alle domande rivoltele, dimostrando di mal comprenderne il senso, sia perchè anche un fratello, che venne a trovarla, non aveva di lei contezza, avendola negli ultimi tempi perduta quasi affatto di vista, e soltanto sapeva riferire che mai essa aveva sofferto malattie di qualche gravità.

L'inferma interrogata come la chiamassero, rispondeva in modo appena intelligibile e scandendo le sillabe « Mav-ceg-li-na » pronunciando la *v* in luogo della *r*, dacchè aveva le arcate dentarie atrofiche e sprovviste di denti, il mento protuberante « en galoche », e le labbra rientranti: « le nez et le menton se disputaient l'entrée dans la bouche ».

L'esame dei visceri del torace e dell'addome riuscì negativo, ove se ne tolga un certo grado di imbarazzo intestinale, per il che si cercò e si ottenne di liberare l'alvo mercè un enteroclisma di acqua tiepida. Ateromatose si trovarono le arterie superficiali. Negativo riuscì l'esame delle urine.

Il primo di dicembre si rilevò che la pupilla sinistra era più ampia della destra, che l'inferma era sempre « non compos sui », ed aveva incontinenza delle feci e delle urine.

Il giorno 3 successivo si notò lieve ptosi della palpebra superiore sinistra e dilatazione notevole della pupilla dello stesso lato con abolizione del reflesso pupillare. Alle domande le risposte seguivano in modo incerto e poco intelligibile. La sensibilità era ovunque conservata. L'esame oftalmoscopico riuscì negativo.

Si pensò bentosto che la coesistenza della paralisi palpebrale e pupillare con uno stato evidentissimo di debolezza psichica in una donna di età avanzata e con arterie ateromasiche potesse essere in relazione con fatti di ateromasia del circolo arterioso cerebrale, e in questa supposizione si prescrissero decotto di china e ioduro di sodio.

Il giorno 10 dicembre la ptosi della palpebra sinistra era assai più manifesta; la pupilla sinistra più dilatata. Entrambi gli occhi erano rotati verso sinistra e in basso. La guancia sinistra era arrossata. L'inferma, pur non sapendo pronunziare in modo comprensibile altra parola all'infuori del proprio nome, mostrava di capire taluna delle domande che le si rivolgevano. Invitata a sporgere la lingua, obbediva. Invitata a girare gli occhi verso destra, cercava di farlo; ma ad un certo punto il movimento si arrestava; la cornea dell'occhio destro riusciva a portarsi a

destra della linea mediana, ma quella dell'occhio sinistro si arrestava prima; e a un certo momento l'ammalata si stancava; i bulbi oculari entravano in nistagmo, e il capo era preso da un tremore coreiforme, che gli faceva compiere brevi e rapidi movimenti di rotazione da sinistra a destra. Impossibile riuscì però l'esame della diplopia per la incapacità della inferma a farsi intendere.

Il giorno 18 dicembre si rilevò paresi della metà destra della faccia; e si principiò a manifestare decubito al sacro. Il 23 la paresi della metà destra facciale era scomparsa; il bulbo dell'occhio destro era in posizione normale, il sinistro sempre rotato all'esterno e in basso; la lingua secca, ricoperta da una patina nerastra; la deglutizione stentata.

Il 29 si notò debolezza motoria dell'arto destro superiore. Anche il più lieve sforzo per sollevare il braccio cagionava all'inferma stanchezza e tremore del capo.

Il 3 gennaio la difficoltà della deglutizione era tale che l'inferma teneva il cibo per qualche minuto in bocca, e invitata poi a trangugiarlo, lo mandava di traverso. Esisteva tremore spontaneo della testa. La pupilla sinistra appariva dilatata come prima, ma il bulbo un po' meno rotato all'esterno (forse per diminuzione del tono del muscolo retto esterno). Le braccia erano sollevate con grande difficoltà, specie il braccio destro, che ricadeva ben tosto pesantemente. Al sacro si era formata una vasta escara gangrenosa.

Il 5 l'occhio sinistro era chiuso, la palpebra superiore totalmente abbassata, e l'inferma impossibilitata ad elevarla anche in minimo grado. I bulbi oculari erano entrambi rotati all'esterno e in basso con pupille dilatate. Le guancie e le labbra si gonfiavano a vela nella espirazione. Invitata l'inferma a muovere la mano destra, tentava invano di obbedire.

Insorta febbre d'assorbimento dalla piaga gangrenosa, le forze della inferma già deboli precipitarono per guisa, che cadde in coma, e la mattina del 7 gennaio 1904 morì.

La paralisi che colpì primieramente il nervo oculomotore comune sinistro e da ultimo il destro, doveva essere nucleare e dovuta ad alterazione ateromatosa dei rami peduncolari. Una siffatta ipotesi acquistava sempre maggiore fondamento. L'associazione della disartria fin da principio e poi della emiparesi della metà destra della faccia e dell'arto superiore destro (paralisi alterna incompleta di Weber), la variazione osservata nel grado di questa emiparesi, la sopravvenienza all'ultimo momento della paralisi dell'oculomotore destro e dei disturbi della deglutizione raffermavano il concetto che dovesse esistere trombosi di rami della basilare e lesione peduncolare per trombosi di rami delle arterie cerebrali posteriori. E la necroscopia, limitata alla sezione della cavità cranica ed eseguita dal dottor Riccardo Fiz, assistente nell'ospedale, confermò in massima la diagnosi, rilevando quanto segue:

La calotta cranica assottigliata quasi trasparente nelle bozze frontali e parietali; la dura meninge aderente ai lati della sutura sagittale; le arterie del circolo basale ateromatose, più che tutte le vertebrali anteriori, che erano di durezza calcare, la sinistra occlusa fino al punto di

convergenza nella basilare; ateromatose e ristrettissime in più punti le cerebrali posteriori e le anteriori; le vene della meninge che ricopriva il ponte e il bulbo ingorgate. La sostanza cerebrale era ben consistente. Sulla parte anteriore del pavimento del quarto ventricolo al di sotto dell'ependima trasparivano da ambo i lati due venuzze dirette longitudinalmente all'esterno delle *eminentiae teretes*. Sezionato il cervello all'altezza dei corpi quadrigemini anteriori con un taglio perpendicolare all'asse antero-posteriore, si rilevò a un paio di millimetri al di sotto dell'acquedotto di Silvio una piccola lacuna, situata per la sua maggior parte nella metà sinistra (v. fig. 1) e la cui sezione era triangolare colla base dell'estensione di mm. 3 diretta in alto parallela al pavimento dell'acquedotto e col-

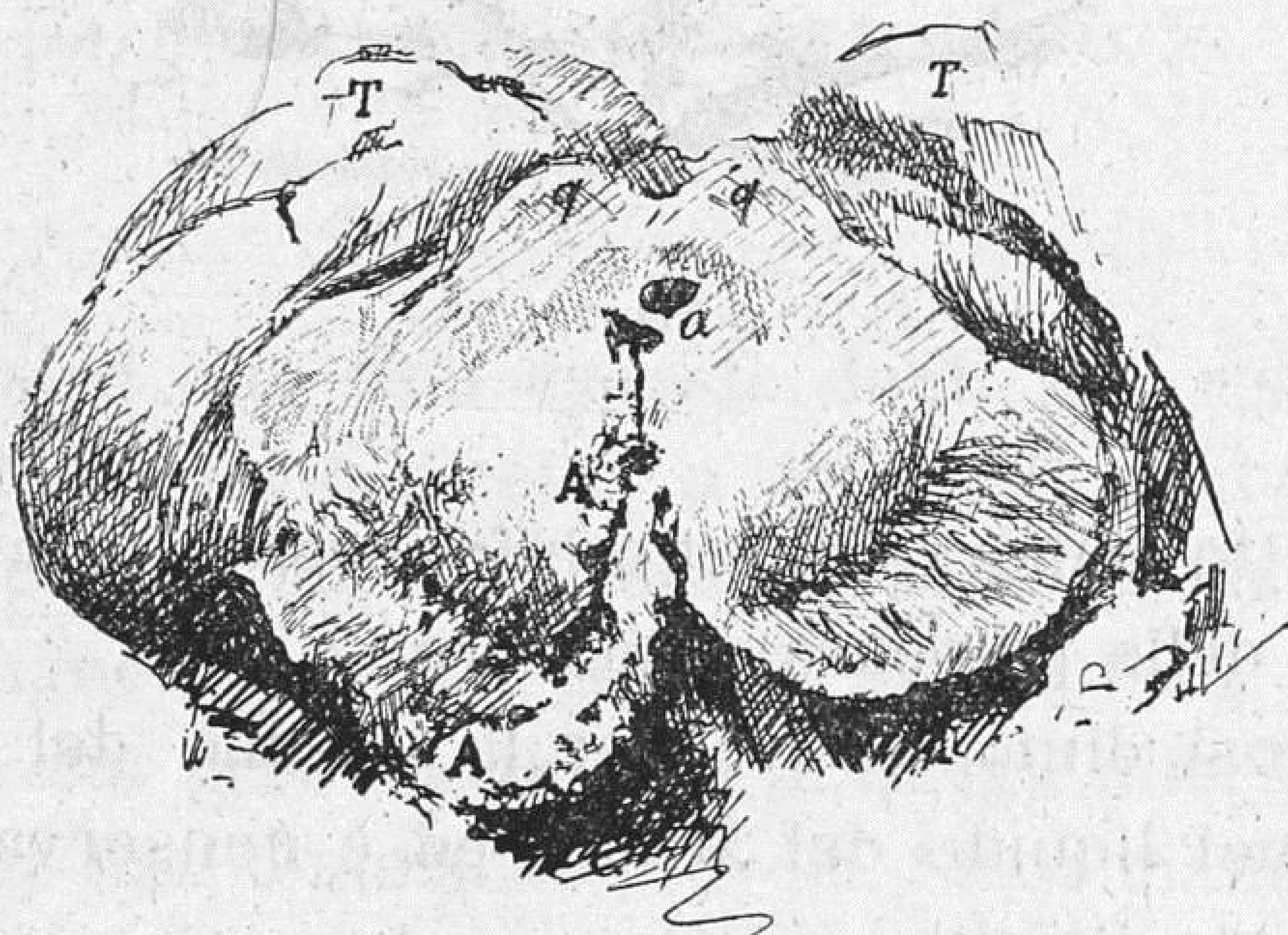


Fig. 1.

l'apice in basso. Dall'apice di questa lacuna una striscia grigiastra larga 2 a 3 millimetri si dirigeva in basso arrivando attraverso al nucleo di Stilling fino alla superficie peduncolare infero-interna. Lacuna e striscia grigia, prodottesi per processo di rammollimento, erano corrispondenti rispettivamente al nucleo e al fascio radicolare dell'oculomotore sinistro. La parte infero-interna della crosta del peduncolo all'esterno di questo fascio si mostrava pure per breve tratto (mm. 4) rammollita.

Una sezione praticata più in alto attraverso i talami ottici al davanti della commessura posteriore del ventricolo medio faceva rilevare una piccola lacuna romboidale nel pulvinare sul lato destro del ventricolo, e al lato sinistro di questo una piccola lacuna triangolare, da cui partiva una striscia di tessuto rammollito, larga circa mm. 2, che si dirigeva inferiormente situata subito al disotto dell'ependima ventricolare (v. fig. 2).

In questo caso che fu osservato con me dagli egregi colleghi dottori R. Fiz, G. Rota e M. Volpe, tenente medico, era dunque evidente la lesione dei due principali gruppi dei nuclei d'origine del nervo oculomotore sinistro, del gruppo superiore situato sulla parete laterale del

terzo ventricolo e destinato all'innervazione dei muscoli intrinseci dell'occhio (sfintere della pupilla e ciliare), e del gruppo inferiore posto sotto il pavimento dell'acquedotto del Silvio destinato all'innervazione dei mu-

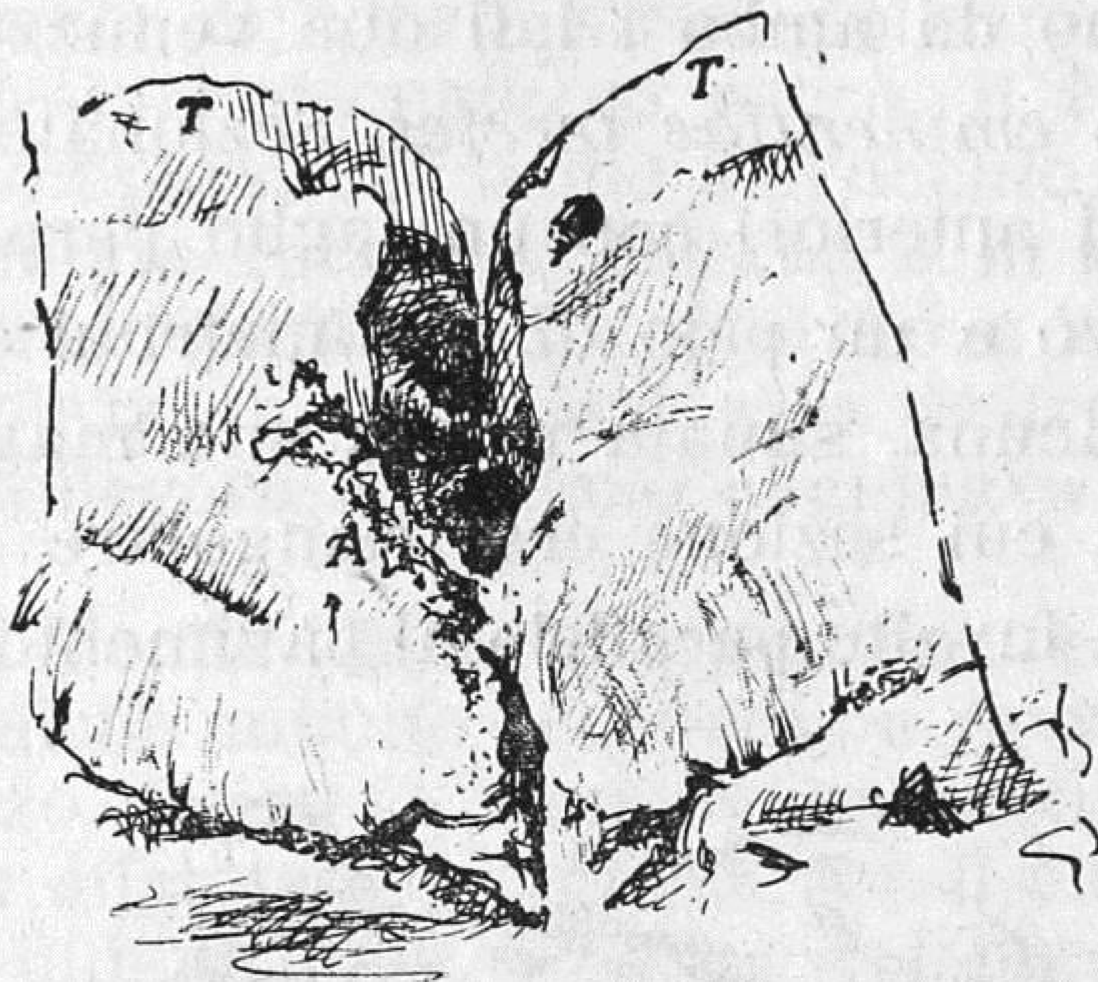


Fig. 2.

scoli estrinseci, retto superiore, retto inferiore, retto interno, obliquo inferiore ed elevatore della palpebra superiore.

Il preparato così dimostrativo per la origine del nervo oculomotore comune fu posto nel liquido del Müller ed è conservato nel laboratorio dell'ospedale di Santo Spirito.

Casale Monferrato, li 28 gennaio 1904.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. A. BIGNAMI

Contributo allo studio della resistenza dei globuli rossi del sangue alle soluzioni cloruro-sodiche ipoisotoniche

per il dott. ARRIGO PIPERNO.

(*Continuazione e fine v. fascicolo 7*).

Da questi e da altri otto casi esposti dagli AA., risulta ancora come non si osservi verun rapporto diretto o indiretto fra gravità d'ittero e gravità di alterazione ematica. Tale fatto farebbe credere che l'aumento di resistenza del sangue negli itterici non sia dovuta all'azione diretta degli acidi biliari (la cui produzione anzi in quegli infermi è effettivamente molto diminuita, come han dimostrato Seydel, Stadelmann, Yeo e Herroun), perchè, malgrado l'alta azione tossica di questi sul protoplasma (come risulta dalle ricerche sperimentali di Viola e Tarugi, sull'azione della bile in vitro e in circolo), non se ne manifestano le conseguenze gravi negli itterici; ma farebbe pensare a un *quid* che agisca sui globuli rossi in conseguenza, noi crediamo, dell'alterata funzionalità epatica. Come ci sembra esser dimostrato dal seguente caso di cirrosi volgare, con mancanza di manifestazioni itteriche:

XXIV. *Cirrosi volgare.* — D. B. Augusto, anni 53. Soffrì malaria 14 anni fa per 6 mesi. Da qualche tempo è molestato di tanto in tanto da diarrea. Colorito pallido anemico. Milza ingrandita. Ascite (liq. citr. limpido, peso sp. = 1010, alb. 9 per mille):

« Hb = 70; emazie = 4,400,000; V. G. = 0.77; G. R_1 = 150,000; Rapporto R_1 33 : 1000; R_2 = 0. 36; R_3 = 0. 44-0. 46 ».

I risultati dell'esame dei seguenti casi d'*ittero* concordano in genere con quelli di tutti coloro che si occuparono di tale argomento [Chanel (5), Maragliano (57), Limbeck (67), Viola (20), Vaquez (68), Viola e Tarugi (66)].

XXV. *Ittero da calcolosi biliare.* — P. Angela, anni 22. È in Clinica da 5 mesi. Debolissima.

1° esame fatto in un periodo di decrescimento dell'ittero.

« Hb = 52 ; emazie = 4,300,000 ; V. G. = 0. 57 ; C. R_1 = 575,000 ; Rapporto R_1 = 127 : 1000 ; R_2 = 0. 32 ; R_3 = 0. 42 ».

Dopo 17 giorni, in seguito a un violento accesso di colica biliare, la inferma emette un grosso calcolo. Dopo altri 15 giorni (2° esame) le feci sono tornate colorate, ma persiste l'ittero della cute e delle congiuntive. Miglioramento:

« Hb = 60 ; emazie = 4,400,000 ; V. G. = 0. 68 ; G. R_1 = 25,000 ; Rapporto R_1 = 5. 6: 1000 ».

Questo caso è interessante perchè dimostra come, pur persistendo l'ittero, ma essendo migliorata la funzionalità epatica per il rinnovato deflusso della bile, la resistenza dei globuli (purtroppo non potemmo misurare che solo la R_1), si è andata avvicinando al valore normale.

XXVI. *Ittero catarrale.* — L. Agostino, anni 21. Robusto. Da un mese ha febbre con forte ittero. Fegato molto ingrandito.

1° esame fatto nel periodo di decrescimento dell'ittero: congiuntive giallastre, feci scolorate:

« Hb = 72 ; emazie = 3,750,000 ; V. G, = 0. 96 ; G. R_1 = 225,000 ; Rapporto R_1 = 60 : 1000 ; R_2 = 0. 32-0. 34 ; R_3 = 0. 44 ».

Dopo 19 giorni: ittero scomparso. Notevole miglioramento:

« Hb = 75 ; emazie = 4,000,000 ; V. G. = 0. 93 ; G. R_1 = 50,000 ; Rapporto R_1 = 12 : 1000 ; R_2 = 0. 36 (P)-0. 38 ; R_3 = 0. 46 ».

XXVII. *Ittero. Epatite sifilitica (?).* — B. Paolo, anni 74. Robusto:

Hb = 60 ; emazie = 3,600,000 ; V. G. = 0. 83 ; G. R_1 = 75,000 ; Rapporto R_1 = 20: 1000 ; R_2 = 0. 34 (P)-0. 36 ; R_3 = 0. 44 ».

Dopo 14 giorni. Leggiero miglioramento:

Hb = 65 ; emazie = 3,600,000 ; V. G. = 0. 90 ; G. R_1 = 40,000 ; Rapporto R_1 = 11: 1000 ».

XXVIII. *Ittero. Fegato lobato (sifilitico ?).* — V. Pietro, anni 32. Bevitore. Stato generale buono. E' itterico da 8 mesi. Fegato e milza ingranditi. Ascite (liq. giallo carico, limpido). Ieri ebbe frequenti scariche diarroiche:

« Hb = 65 ; emazie = 3,750,000 ; V. G. = 0. 87 ; G. R_1 = 40,000 ; Rapporto R_1 = 10: 1000 ; R_2 = 0. 36 (P)-0. 38 ; R_3 = 0. 46 ».

I risultati adunque in questi casi d'ittero sono concordi, come dicemmo, con quelli di tutti gli AA. che si occuparono dell'argomento. Essi dimostrano l'aumento contemporaneo di tutte e tre le resistenze, e dimostrano inoltre, come innanzi dicemmo, un'alterata proprietà diosmotica tale dei globuli rossi che c'impedisce di misurare l'attività emopoietica degli organi durante l'ittero stesso. Forse, ripetiamo, in seguito all'alterata funzionalità epatica, nell'eritrocito si avvera un aumento della resistenza del protoplasma tale da tenere più fortemente a sè legata l'emoglobina.

Noi crediamo che a questa forza protoplasmatica del globulo sia stata data finora poca importanza. Il volere applicare all'eritrocito circolante nell'organismo le proprietà della plasmolisi che il De Vries studiava con le semplici cellule vegetali, è un errore. E l'Hamburger, che nel 1886 era indotto a credere che l'uscita dell'emoglobina dai globuli rossi coincidesse perfettamente coi fenomeni che riguardano la plasmolisi, recentemente (41) ha dato pure la sua importanza alla resistenza del protoplasma (R_p) oltre

ai valori del volume e della pressione osmotica della soluzione intraglobulare.

Una prova che il corpuscolo rosso esercita nelle soluzioni ipoisotoniche una certa influenza con la sua resistenza protoplasmatica all'impedimento della fuoriuscita del liquido endocorpuscolare verso l'esterno, la troviamo in un recente lavoro di C. Foà (69), il quale, riscontrando che la pressione osmotica (p) del contenuto corpuscolare dei globuli rossi anucleati è inferiore a quella del siero (P) è indotto a credere che tali corpuscoli, continuamente sottoposti ad una pressione diretta dall'esterno verso l'interno, reagiscano (nel siero e quindi anche nelle soluzioni ipertoniche), mediante l'elasticità delle loro pareti, con una forza (E) che esercitano dall'interno verso l'esterno, la quale dovrà quindi sommarsi colla pressione osmotica endoglobulare ($p + E = P$) per impedire che si stabilisca un equilibrio di pressione osmotica fra il liquido endocorpuscolare e la soluzione esterna. Nelle soluzioni ipoisotoniche sarebbe l'inverso ($p = E + P$), perchè la forza esercitata dal corpuscolo va dall'esterno verso l'interno.

L'aumento contemporaneo quindi delle tre resistenze (talvolta enorme della R_1 fino a 0. 22 — 0. 24, mentre in condizioni fisiologiche il globulo giovane resiste appena alla sol. 0. 32) osservato da Viola e Tarugi (66) negli itterici, da Molon (70) nei pneumonitici, deve in parte essere attribuito alla maggior resistenza protoplasmatica del corpuscolo rosso.

Dalle ricerche appunto del Molon risulta che nel decorso della polmonite le emazie del sangue umano costantemente aumentano di resistenza. Il ritorno alla resistenza fisiologica si fa in rapporto diretto al decorso della malattia; quanto più lenta è la risoluzione del processo e tanto più tardivamente le RR si avvicinano alle cifre normali. Il caso seguente collima perfettamente colle ricerche del Molon.

XXIX. *Polmonite del lobo inferiore destro.* — R. Giuseppe, anni 48. Bevitore. Ebbe 4 anni fa malaria durata circa un anno. Ieri: temperatura massima 39. 2 (ore 12). Escreato rugginoso. Oggi (1° esame), temperatura massima 38. 5 (ore 12). Polso molle, frequente, superficiale:

« Hb = 84 ; emazie = 6,000,000 ; V. G. = 0. 70 ; G. R_1 = 25,000 ; Rapporto R_1 = 41: 1000 ; R_2 = 0. 34-0. 36 ; R_3 = 0.46 ».

Dopo 15 giorni: Apiressia. Focolaio pneumonitico avviato verso la risoluzione:

« Hb = 88 ; emazie = 5,500,000 ; V. G. = 0. 80; G. R_1 = 95,000; Rapporto R_1 = 17: 1000 ; R_2 = 0. 36 ; R_3 = 0. 46 ».

E nel malarico del caso XIX, convalescente di polmonite, riscontrammo un aumento delle tre RR, male confrontabile altrimenti con i risultati degli altri casi di anemia da malaria cronica:

« Hb = 30-35; emazie = 2,000,000; V. G. = 0. 80; G. R_1 = 32,000; Rapporto R_1 = 16: 1000 ; R_2 = 0. 34-0. 36 ; R_3 = 0. 44 ».

Ammesso l'aumento contemporaneo delle tre RR, si dovrebbe pensare (Viola) ad influenze che agiscano per ragione osmotica e non per ragione tossica. L'aumento è vero, non apparente. E poichè il Molon ha riscontrato degli aumenti talora forti della R_1, al di là di quella propria degli eritrociti neoformati, commetteremmo errore se noi dicessimo, dallo studio del nostro rapporto per 1000 dei globuli resistenti alla soluz. 0. 32 per cento, che nella polmonite è aumentato il numero dei globuli giovani.

Altre cause senza dubbio debbono intervenire. Il sangue venoso, come vedemmo, contiene globuli più resistenti (a parità di condizioni) di quelli del sangue arterioso. Queste condizioni escludono una neo-produzione di globuli giovani (i quali, come il Viola ha dimostrato, sono i più resistenti).

Riferisco un caso molto interessante:

XXX. *Pregressa infezione malarica. Sifilide. Anemia grave.* — B. Antonio, anni 54. Più volte malarico. Perdite emorroidarie in gioventù. Da 6 mesi indebolimento progressivo. Stato profondo di denutrizione. Numerose macchie emorragiche sulla cute. Ascite (nel liquido alcuni linfociti). Idrotorace (n. liquido albumina 24 per mille). Poichilocitosi. Leucopenia. Emazie (2 mesi fa) = 1,600,000:

« Hb = 30 ; emazie = 1,300,000 ; V. G. = 1.15 ; G. R_1 = 50,000 ; Rapporto R_1 = 38: 1000 ; R_2 = 0. 34 ; R_3 = 0. 50 ».

Dopo 6 giorni. Esame fatto 5 minuti dopo la morte :

« Hb = 16 ; emazie = 600,000 ; V. G. = 1. 3 ; G. R_1 = 75,000 ; Rapporto R_1 = 125: 1000 ; R_2 = 0. 34 ; R_3 = 0. 52 ».

Questo caso ci sembra mostrare all'evidenza come non sempre l'aumentato rapporto per 1000 dei globuli di R_1, serva ad indicare lo stato della ematopoiesi dell'organismo. Già il fatto della enorme e progressiva diminuzione dei globuli, con un valore globulare superiore al normale, la poichilocitosi, la leucopenia, stanno a dimostrare la deficienza dell'attività ematopoietica del midollo. Il risultato dell'esame fatto 5 minuti dopo la morte, quando quel sangue era sottratto all'influenza della circolazione, pur contenendo ancora presumibilmente cellule vitali, può far credere che la minor quantità di ossiemoglobina abbia reso, almeno in primo tempo, più resistenti i globuli rossi. Le seguenti esperienze comproverebbero tali ipotesi:

Esperienza *A*. — Si fa l'esame del sangue aspirato dalla punta recisa del ventricolo sinistro del cuore di una cavia previa legatura asettica dei grossi vasi. Il cuore in principio è ancora pulsante, e si mantiene sollevato leggermente dentro la cavità toracica stessa.

1° esame fatto immediatamente dopo la recisione della punta:

« Hb = 78 ; emazie = 6,250,000 ; G. R_1 (sol. 0. 35) = 90,000 »

2° esame (fatto come sopra) dopo 10 minuti = G. R_1 (sol. 0. 35) = 150,000.

3° esame (fatto come sopra) dopo un'ora = G. R_1 (sol. 0. 35) = 45,500.

L'esperienza dimostra l'enorme aumento dei globuli resistenti che si verifica in un sangue sottratto alla circolazione da 10 minuti, quando ancora si può credere esser tale fenomeno effetto di vitalità dei globuli. In seguito prevalendo il fattore fisico-chimico, si comincia ad avere una graduale diminuzione della resistenza, come è stato dimostrato da Hamburger, Manca, Fulloni, Viola. Nè quell'aumento subitaneo della resistenza durante quel primo periodo, può essere spiegato, come in certe condizioni ha dimostrato il Viola (60), dall'inquinamento del sangue (*). Crediamo invece debba aver contribuito in quel primo momento la povertá nel sangue dell'ossiemoglobina acida.

Una riprova si ha nella seguente:

Esperienza *B*. — Dopo aver tagliata a metà un'orecchia di una cavia normale, del sangue che ne esce, aspiraio, si fa un 1° esame:
« Hb = 95; emazie = 6,750,000; V. G. = 0. 73; G. R_1 (sol. 0. 35 per cento) = 80,000; Rapp. R_1 = 12 : 1000 ».
Quindi, da un gazometro contenente ossigeno puro, si fanno respirare per mezzo di una apposita maschera, circa 40 litri del gas che esce a modica pressione. Durante tutto questo tempo, l'animale compie ritmicamente, ma con inspirazioni più rare e più profonde, la sua funzione respiratoria. Si procede subito al 2° esame:
« Hb = 88; emazie = 6,000,000; V. G. = 0. 73; G. R_1 (sol. 0. 35) = 4,000; Rapp. R_1 = 0. 66 : 1000 ».
Si lascia l'animale in riposo per mezz'ora. Non mostra di avere affatto sofferto per l'esperimento:
3° esame « Hb = 75; G. R_1 (sol. 0. 35) = 30,000 ».

L'esempio è evidente. Per quante cause d' errore imprevedibili possano essere nelle esperienze suddette, pure risalta chiara l'influenza dell'ossigeno sulla resistenza del sangue. L'enorme diminuzione del numero dei globuli resistenti alla sol. 0. 35 dopo la respirazione con l'O^2, è al disopra di qualsiasi errore. In seguito al riposo (3° esame) si è verificato l'aumento lento e progressivo della resistenza. Che una maggiore ossigenazione del sangue dopo la respirazione con l'O^2 debba essere avvenuta, lo dimostrano se non altro le modificazioni mostrate dall' animale nel ritmo respiratorio, e trovano una conferma nei recenti lavori del Loewy (72) e dell'Aron (73) « dell'azione dell' ossigeno sulla tensione osmotica del sangue », i quali concordano nell'ammettere che in seguito all'inalazione dell'O^2, il fattore più importante è costituito dall' *accresciuta ventilazione dei polmoni per una ginnastica metodica della respirazione.* Secondo il Loewy, l'approfondirsi della respirazione in questo caso, porta contempo-

---

(*) Rispetto alle variazioni della resistenza del sangue nelle infezioni sperimentali, rimandiamo pure al lavoro di Bianchi-Mariotti (71).

raneamente a una più rapida circolazione del sangue e quindi a un migliore approvvigionamento di O^2 e a un contenuto minimo di CO^2 nel sangue stesso.

Se però all'aumento della resistenza del sangue venoso e rispettivamente alla diminuzione di essa nel sangue arterioso possa contribuire una variata condizione osmotica per le differenze fisico-chimiche che si avverano nel plasma dell'uno e dell'altro sangue, questo non potremmo precisare.

Che tali variazioni nel plasma esistano, non è dubbio. Hamburger (74) e Limbeck (75) trovarono che il siero del sangue aumenta la sua concentrazione molecolare in seguito al passaggio della CO^2, mentre il contenuto in Na Cl diviene relativamente scarso. Hamburger constatò pure che la composizione e la concentrazione molecolare del siero può essere in breve tempo ristabilita facendo passare dell' aria attraverso il sangue trattato con CO^2. Potè inoltre dimostrare (76) che fra il siero sanguigno della giugulare e il siero carotideo, decorrono quelle stesse differenze che si hanno fra il sangue trattato con CO^2 e lo stesso sangue dopochè ha subito l'azione dell'O^2 : « Quest'analogia, dice lo Jacoangeli (77), nelle differenze ottenute col sangue venoso ed arterioso e quelle riscontrate nel sangue che ha subìto l'azione dei due gas, ha fatto pensare ad Hamburger, che, anche nel vivente, si avverino, per parte dell'anidride carbonica, le stesse modificazioni nella permeabilità dei corpuscoli rossi, come si verificano in *vitro*. Quindi al Korànyi (78) sembrò abbastanza spiegato il fatto da lui trovato che, nella cianosi, il siero contiene meno cloruro sodico del sangue normale. A somiglianza poi dell'esperienza d'Hamburger, facendo in *vitro* gorgogliare dell'ossigeno nel sangue cianotico, l'autore ha notato che, nel siero sanguigno, aumenta il cloruro sodico. Ed invero, in una malata di cuore affetta da grave cianosi, Kovàcs, allievo del Korànyi, dopo aver determinato esattamente il cloruro di sodio del siero sanguigno, fece inalare alla paziente 28-30 litri di ossigeno e quindi ripetè la determinazione del detto sale che trovò aumentato ». Anche il Bottazzi (79) opina, da sue ricerche, che la CO^2 debba provocare un aumento della pressione osmotica del siero, ed in questo una diminuzione dei cloruri ; l'O^2 opererebbe il contrario.

Vogliamo credere che l'aumento del Na Cl nel siero di sangue più ossigenato sia una specie di compenso per la naturale conservazione dei globuli resi più labili dal maggior contenuto di ossiemoglobina acida? Che un effetto contrario debbasi ricercare nella diminuzione del Na Cl nel siero di sangue meno ossigenato?

Certo è che l'aumento della resistenza del sangue coincide in molti casi in cui la ossigenazione si fa deficiente: così nella *polmonite*, come

fu riscontrato dal Molon (70) e dal Pignatti Morano (80) (confronta con i casi XIX e XXIX); così negli *stati agonici*, come dimostrò l'Obici (81) per la R_2 e la R_2, e il Pignatti Morano (80) per la R_2 (confronta caso XXX); così nella *cianosi congenita*, nella quale, come ha dimostrato il Calabrese (82), studiando due infermi che avevano la classica iperglobulia (9,890,000 nell'uno, 7,176,000 nell'altro), si trova aumentata la R_2 e la R_1; così deve pur essere nell'*ispessimento* del sangue (anidroemia) come ci vien dimostrato nei casi seguenti:

XXXI. *Avvelenamento da funghi.* — S... P..., anni 28, contadino. Si fa l'esame due giorni dopo l'ingestione dei funghi. L'infermo ha sofferto dolori violenti all'addome, seguiti da diarrea profusa, acquosa e da abbondante vomito giallo-verdastro, acquoso. E' prostrato, ambasciato: occhiaie incavate, polso piccolo quasi impercettibile; cute fredda, cianotica; addome avvallato. Sete intensa. (Ipodermoclisi, iniezioni eccitanti):

« Hb = 105; emazie = 6,500,000; V. G. = 0.80; G. R_1 (sol. 0.32) = 45,400; Rapp. di R_1 = 7 : 1000; R_2 = 0.38-0.40; R_3 = 0.50 ».

2° esame (un giorno dopo il precedente). Vomito e diarrea sempre frequenti. Temp. = 36,1:

« Hb = 102; emazie = 6,500,000; V. G. = 0.78; G. R_1 = 250,000; Rapporto R_1 = 38 : 1000; R_2 = 0.34 (P) — 0.36; R_3 = 0.50-0.52 ».

3° esame (un giorno dopo il precedente). Diarrea meno frequente. Debolezza. Si continuano le ipodermoclisi. L'infermo non prende che pochi pezzi di ghiaccio per bocca. Temp. 35,8:

Hb = 100; emazie = 6,250,000; V. G. = 0.80; G. R_1 = 450,000; Rapporto R_1 = 71 : 1000; R_2 = 0.34; R_3 = 0.52 ».

4° esame (due giorni dopo il precedente) (20 minuti dopo una ipodermoclisi). Cessati il vomito e la diarrea. L'infermo è confuso, talvolta vaneggia. Posizione a cane di fucile:

« Hb = 100; emazie = 4,750,000; V. G. = 105; G. R_1 = 750,000; Rap- R_1 = 158 : 1000 ».

5° esame (tre giorni dopo il precedente). L'infermo sembra meno agitato. Sensorio sempre obnubilato. Polso più ampio, compressibile. Respirazione molto più attiva. Temp, 36,2:

« Hb = 93; emazie = 5,700,000; V. G. = 0.81; G. R_1 = 75,000; Rapporto R_1 = 13 : 1000; R_2 = 0.34; R_3 = 0.40 ».

6° esame (un giorno dopo il precedente). Peggioramento. Polso filiforme. Temp. 36. Morte dopo 7 ore dall'esame:

« Hb = 70; emazie = 4,500,000; V. G. = 0.77; G. R_1 = 100,000; Rapporto R_1 = 22 : 1000 ».

XXXII. *Avvelenamento da funghi* (*amanita phalloides*). — S... A..., anni 11. L'esame vien fatto il giorno dopo l'ingestione: nel frattempo ha avuto 5 scariche diarroiche e vomito acquoso, abbondante, biliare. Temperatura 36,2. Muore il giorno dopo:

« Hb = 75; emazie = 4,500,000; V. G. = 0.83 G. R_1 = 31,000; Rapporto R_1 = 6.8 : 1000; R_2 = 0.34 (P)-0.36; R_3 = 0.42-0.44 ».

XXXIII. *Avvelenamento da funghi* (*amanita phalloides*). — B... S... A..., anni 33. Esame fatto 5 giorni dopo l'ingestione, durante i quali ha avuto dolori addominali, diarrea, vomito (cessato da 2 giorni). Nelle urine traccie d'albumina.

Ieri fu fatta l'ultima ipodermoclisi. Muore 10 ore dopo l'esame.
« Hb = 98; emazie = 5,280,000; V. G. = 0. 92; G. R_1 = 30,000; Rapporto R_1 = 5. 6 : 1000; R_2 = 0. 34 (P)-0. 36; R_3 = 0. 46 ».

XXXIV. *Avvelenamento da funghi* (*amanita phalloides*). — S... D.., anni 39. Robusto. Esame fatto 4 giorni dopo l'ingestione, durante i quali fino a ieri ebbe vomito acquoso, biliare, abbondante; diarrea; cefalea. Nelle urine albumina. Guarigione:
« Hb = 98; emazie = 6,000,000; V. G. = 0. 80; G. R_1 = 45,000; Rapporto R_1 = 7. 5 : 1000 ».

Non potremmo certo da questi pochi esami intorno all'avvelenamento da funghi, ritrarre delle conclusioni definitive circa le variazioni della resistenza del sangue. Questo però premeva far notare (come meglio si rileva dai successivi esami fatti nel caso XXXI) che man mano che lo stato di oligoemia secca si andava accentuando (a cagione del vomito e diarrea ostinata e della mancata ingestione di liquidi, non ostante le compiute ipodermoclisi), cresceva il numero dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32, come pure aumentava la R_2; la R_3 invece si è mantenuta bassa nei primi esami, per aumentare notevolmente nel periodo agonico, come pure aumentato si è rinvenuto negli altri due infermi che presto soccombettero. È importante il fatto che ci vien palesato dal 5° esame dell'infermo XXXI, che cioè coll'aumentata attività degli organi respiratori coincidente con un polso piuttosto ampio e compressibile, abbiamo notato la coincidenza di una forte diminuzione del numero dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32.

Al contrario ci sembra, come risulta dagli altri esami, che l'ispessimento del sangue, il polso filiforme, la cute fredda, cianotica, la deficiente respirazione molestata dai continui vomiti, abbiano contribuito a rendere più difficile la circolazione e quindi meno perfetta l'ossigenazione del sangue, donde un aumento della sua resistenza alle soluzioni cloruro-sodiche ipoisotoniche.

*
* *

Riassumendo, dal complesso delle mie ricerche risulterebbe:

In un mmc. di sangue normale, con valore globulare uguale ad 1, sono contenuti 10,000-15,000-20,000 eritrociti resistenti alla soluzione 0. 32 per cento Na Cl, cioè circa 3 su 1000 globuli della gran massa del sangue.

Tutto fa credere che fisiologicamente, questi globuli di *resistenza massima*, rappresentino approssimativamente la cifra media degli eritrociti giovani circolanti.

Le alterazioni del rapporto suddetto (3 : 1000) messo sempre in con-

fronto col valore globulare, fanno concludere per l'esistenza di uno stato patologico del sangue.

In certe condizioni (clorosi, alcune anemie, e in genere dove c'è stata perdita o distruzione di globuli con relativo risentimento degli organi ematopoietici che gettano in circolo globuli giovani meno ricchi di Hb, meno perfetti), il rapporto suddetto c'indica un *forte aumento dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32, coincidente con una diminuzione del valore globulare.*

In altre condizioni (anemia da malaria cronica, stati cachettici, ecc.), pur *con valore globulare basso* si può avere un *rapporto dei globuli resistenti o leggermente aumentato o uguale o diminuito* rispetto al normale. Quest'ultimo fatto forse indica una troppo debole azione riparatrice degli organi ematopoietici.

In altre ha significato patologico *l'aumento del numero dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32, coincidente con l'aumentato o presso a poco normale valore globulare* (vedi casi n. XXX a XXXIV). Questo fatto viene a contrapporsi al concetto, a nostro avviso, errato di taluni che considerano come un fatto sempre benefico l'aumentata resistenza del sangue negli stati morbosi. Così, ad esempio, dobbiamo giudicare come un fatto patologico l'aumento di resistenza del sangue in seguito alla estirpazione della milza, riscontrato dal Bottazzi (83) nei cani, e dal Domenici (84) nei conigli; così l'Obici (81) ha dimostrato chiaramente il significato patologico di questo fatto negli stati agonici.

Non sempre, pertanto, la ricerca dei globuli resistenti alla soluzione 0. 32, ci potrà indicare l'ematopoiesi del momento. Spesso in questi casi, aiutato in ciò dal contemporaneo studio della *resistenza media* e *minima*, fui costretto ad invocare l'intervento di *agenti ad azione tonica* oppure *ad azione osmotica* (Viola). Così per l'aumento della resistenza nel cancro e nell'ittero, ecc.

Spesso si deve ammettere che *la resistenza propria del protoplasma globulare risenta direttamente l'azione di agenti esteriori:* è un fenomeno di adattamento, come vien dimostrato dall'aumento della R_3 nella malaria cronica.

Un'influenza indubbia, da ultimo, sulla resistenza dell'eritrocito alle soluzioni saline deve avere lo *stato di ossigenazione dell'emoglobina.* Altri autori, come vedemmo, dimostrarono aumentata la resistenza del sangue venoso. Può darsi che uno dei fattori per cui il globulo giovane resiste alla soluzione 0. 32, sia rappresentato dal minor contenuto emoglobinico e dalla minore capacità di assorbire ossigeno. Per la stessa ragione poteva spiegarsi l'aumento della resistenza del sangue nei polmonitici, e in genere in tutte quelle condizioni circolatorie che inducono una deficienza

della ossigenazione sanguigna (stasi, ispessimento del sangue, cianosi congenita, ecc.).

Lo studio contemporaneo delle R_2 e R_3, fu senza dubbio necessario per una migliore interpretazione dei fatti. Nelle numerose ricerche fatte sui malati, e specialmente in quelle ripetute su uno stesso individuo ho procurato di compiere gli esami alle medesime ore e allo stesso tempo di distanza dai pasti, sforzandomi così di eliminare, per quanto fosse possibile, molte di quelle condizioni estrinseche che possono indurre nel sangue delle variazioni, le quali noi non riusciamo a misurare.

Il Maragliano (57) che aveva ottenuto risultati contraddittorii dall'esame di 61 infermi (misurando la resistenza del sangue col metodo Mosso), così si esprimeva: « Bisogna quindi ritenere che nei processi patologici vi siano modificazioni speciali dei globuli che li rendano meno accessibili a questi metodi di indagine. Bisogna quindi rinunciare di applicare alle ricerche cliniche questo mezzo di indagine così semplice e che sarebbe davvero stato desiderabile poter introdurre nel campo della semiologia ».

Anche l'Obici (loc. cit., p. 153) recentemente [e l'Hamburger (41)] è venuto a mostrare la difficoltà della interpretazione della cosiddetta *resistenza corpuscolare*, parola, com'egli dice, altrettanto poco adatta, come la parola *isotonia* ad esprimere i fenomeni in questione. E continua: « Operando su di un corpo cellulare sui *generis* qual'è il globulo rosso, le cifre date dal processo emolitico sono un indice molto grossolano di meccanismi delicati e complessi e devono essere considerati come prodotto di molti fattori: stato dello stroma globulare e della presunta membrana; stato di concentrazione molecolare e di composizione chimica del contenuto protoplasmatico; stato della emoglobina e rapporti di questa sia collo stroma, sia col restante contenuto globulare; stato di concentrazione molecolare e di composizione chimica del plasma sanguigno. »

Da ciò risulta la difficoltà della interpretazione dei fatti che sono andato via via esponendo. Solo uno studio esatto e completo di ciascun infermo e dei singoli gruppi di malattie, potrà meglio guidare alla interpretazione del fenomeno della cosiddetta *resistenza del corpuscolo*,

Novembre, 1903.

BIBLIOGRAFIA.

1. MALASSEZ. *De la numération des globules rouges du sang; des méthodes de numération*, ecc. Thèse de doctorat. Paris, A. Delahaye, 1873.

2. LANDOIS. Eulenburg. Realencyklopädie. V Aufgabe. Bd. 3.

3. BISO. *Metodo pratico per la ricerca dell' isotonia del sangue.* Lo Sperimentale, Anno XLVII. Memorie originali, 1893, pag. 230.

4. JANOWSKY. Mittheilungen aus der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Academie, 1901, H. 1 (Russo). (Citato nel lavoro del LANG).

5. CHANEL. *Recherches sur la résistance des hématies.* Thèse, Lyon, 1880.

6. LEPINE. *Sur la résistance globulaire.* Revue mensuelle, 1880.

7. LAKER. Wiener Med. Presse, 1890.

8. BUFFA. *Su un nuovo metodo per determinare la resistenza dei globuli rossi del sangue.* Giornale della R. Accad. di Torino, 25 gennaio 1901.

9. CALUGAREANU et HENRI. *La résistance des globules rouges du sang déterminée par la conducibilité électrique.* Semaine médicale. 2 mars 1902, pag. 74.

10. MARAGLIANO. *Sulla necrobiosi dei globuli rossi.* Comunicazione fatta al Congresso med. int. di Berlino. Agosto 1890.

11. MARAGLIANO e CASTELLINO. Accad. med. di Genova, 28 maggio 1890.

12. PETRONE. *Sull'esistenza del nucleo nei globuli rossi adulti dei mammiferi.* Atti della R. Accademia med. chir. di Napoli, Anno L. - Atti dell'Accademia Gioenia di Sc. nat. a Catania, 1897.

ID. *Morfologia e chimismo delle emazie. Applicazioni cliniche.* Accademia Gioenia, Catania, Vol. XII, Serie 4ª, 1899.

13. DRAGO. *Nuovo metodo per valutare l'isotonia dei corpuscoli rossi dell'uomo e di altri mammiferi in condizioni fisiologiche.* Riforma medica, 1899, Vol. III, n. 23-24-25.

14. SCHIFONE. *Nuovo metodo per valutare il potere di resistenza dei corpuscoli rossi dell'uomo in condizioni fisiologiche mediante il bicloruro di mercurio.* Gli Incurabili. Napoli, Anno XVI, fasc. 15. Agosto 1901, pag. 449.

15. MARCHESINI. *Contributo allo studio dell'azione dei sali di ferro, di arsenico, di ioduro di potassio e della emoglobina fresca sul sangue.* La Clin. med. ital., Anno XXXVII, 1898.

16. MONTESANO. *Le effusioni ematiche (stato degli eritrociti e del ricambio materiale) in alcune dermopatie.* Bollettino della R. Accademia med. di Roma, Anno XXVII, 1901, pag. 333.

17. CUMBO. *Sulla resistenza dei corpuscoli rossi di fronte a soluzioni colloidali.* Lo Sperimentale. Archivio. Anno LVII, Fasc. III, 1903.

18. HAMBURGER. *Die isotonischen Koeffizienten und die rothen Blutkörperchen.* Archiv der Physiologie von Du Bois Reymond, 1886, pag. 476. — Arch. f. Anat. u. Physiol. physiol. Abth., pag. 31, 1887.

ID. *Die Permeabilität der rothen Blutkörperchen im Zusammenhang mit den isotonischen Coeffizienten.* Zeitschr. f. Biol., Bd. XXVI, pag. 414, 1890.

19. MOSSO. *La resistenza dei globuli rossi.* Rendiconto della R. Accademia dei Lincei, Serie IV, Vol. III, fasc. 7°, 1° semestre, seduta del 3 aprile 1887. — Arch. ital. de Biol., T. VIII, pag. 257.

20. VIOLA. *Alcune note intorno all'isotonia dei corpuscoli rossi dell'uomo in condizioni fisiologiche e patologiche.* Gazz. degli Osp., n. 12, 1894, pag. 115.

21. VIOLA. *Il metodo per la misurazione delle resistenze dei globuli rossi colle soluzioni clorosodiche.* Volume: *Studî fisico-chimici sul sangue.* Lavori dell'Istituto di Clinica medica generale di Padova. Prosperini, Padova, 1903, pag. 1. — Il Policlinico, Sez. Med., Anno IX, fasc. 12-*bis*, 1902, pag. 581.

22. Malassez. *Les premières recherches sur la résistance des globules rouges du sang.* Compt. rendu Soc. de Biol., série 10ª, tom. II, p. 2, 1895. Vedi loco cit. (1).

23. Janowsky. Klinische Wochenschrift (Saint-Petersburg), 1887, u. 1888 (russo). Citato nel lavoro di Lang.

24. Lang. *Ueber die Resistenz des rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Magen-Krebs.* Zeitschrift für klinische Med. Berlin. 1902. Band 47, Heft 1 u. 2, p. 153.

25. Vaquez. *Des Méthodes propres à évaluer la résistance des globules du sang.* Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, 5 février, 1898, p. 159.

26. Viola. *L'età e la resistenza dei globuli rossi.* Vol. *Studi fis.-chim.*, ecc. Prosperini. Padova, 1903, p. 63.

27. Gardini. *Ricerche sulla resistenza delle emazie del feto umano a diversi periodi di sviluppo.* Annali di Ostetr. e Ginecol. Anno XXIV, n. 1, genn. 1902, p. 128.

28. Messedaglia e Gallani. *Le resistenze dei globuli rossi alle soluzioni clorosodiche ipertoniche; confronto con le resistenze alle soluzioni ipotoniche.* Vol. cit. Studi fis.-chim. sul sangue. Prosperini. Padova, 1903, p. 150.

29. Limbeck. *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes.* Jena. Fischer, 1896, p. 158 e seguenti.

30. Manca. Lo Sperimentale. Anno XLVIII. Sez. biol., fasc. V e VI, 1895. — Riv. Ven. di Sc. Med. Vol. XXII, 1895, ecc.

31. Lapicque et Vast. *Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire.* Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, 13 maggio 1899, p. 366.

32. Baccarani. *Proposta di un nuovo metodo per la ricerca della resistenza del sangue.* Clin. Med. Ital., 1901, n. 4, p. 206.

33. Merletti. *Di un metodo pratico per la determinazione del titolo delle trasfusioni saline.* Morgagni. Arch., 1900, p. 196.

34. Cutore. *Azione della chinina sulla isotonia e sul numero dei corpuscoli rossi del sangue, specialmente nei malarici.* Policlinico, Sez. med., anno III, fasc. 3°, marzo 1896, p. 111.

35. Ceradini. *Sulla relazione che esiste tra la resistenza del sangue e il numero dei globuli rossi che si colorano a fresco col bleu di metilene nel sangue delle anemie gravi.* Riforma Med., anno XVII, vol. IV, 1901, p. 110.

36. Fulloni. *Sulla resistenza del sangue. Ricerche cliniche e sperimentali.* Morgagni. Arch. n. 2-3, 1897, p. 156.

37. Viola e Jona. *Ricerche sperimentali sopra alcune alterazioni del sangue dopo il salasso.* Arch. p. le Sc. Med., n. 7. 1895, Vol. XIX.

38. Viola. *L'ematopoiesi da allattamento nei cani e l'aumento della R_2.* Vol. cit. Padova. Prosperini, 1903, p. 127.

39. Arcangeli. *La clorosi. Forme cliniche, ematologia, patogenesi, cura.* Roma, Soc. Ed. Dante Aligh. 1895, p.

40. Poggi. *Il momento opportuno della somministrazione del ferro nella clorosi.* Riv. crit. di clin. med., n. 13-14, 1902, p. 253.

41. Hamburger. *Osmotischer Druck und Jonenlehre in den Medicinischen Wissenschaften.* Wiesbaden 1902, Band. I, p. 369-370.

42. Monari e Plessi. *Contributo allo studio dei sali del sangue nella clorosi, con speciale riguardo al ferro.* Clin. Med. Ital. Anno XLI, n. 12, 1902, p. 721.

43. Riva. *Sulla capacità emoglobinica dei globuli rossi.* (*Teoria della clorosi*). Clin. Med. Ital. Anno XXXVIII, n. 5, 1899, p. 283.

44. Hammarsten. Citato dal Vivenza (46).

45. Gabbi. Citato dal Bottazzi: Chimica fisiologica. Milano. 1899. Vol. II, p. 332.

46. Vivenza. *Ricerche su la funzione ematolitica del rene normale e patologico.* Lo Sperimentale. 1893. Memorie originali, p. 23.

47. MONARI. *La Clorosi.* Atti d. R. Acc. di Scienze, Lettere ed Arte in Modena. Serie III, Vol. III, 1900.

48. QUINQUAUD. *Recherches d'hématologie clinique.* Paris, 1880, p. 55 [citato dall'ARCANGELI (39)].

49. VENTRINI. *I sali di ferro e la resistenza dei globuli rossi nella clorosi e in alcune forme di anemie.* Gazz. d. R. Acc. Med. di Torino. N. 52, 24 dic. 1896.

50. FEDELI. *Ricerche sull'azione terapeutica dell'ovarina in rapporto ad una nuova teoria delle clorosi.* Riforma Med. 1896, n. 244-245, pag. 218 e seg.

51. APORTI. *L'isotonia del sangue nella clorosi,* ecc. La Settimana Med. Anno LIII, n. 35-36-37, 1899.

52. ACCORIMBONI. *Sul potere isotonico del sangue negli stati morbosi.* Comunicaz. fatta al V Congr. d. Med. int. 1892, p. 80.

53. MANCA. La letteratura dei numerosi lavori del MANCA è riportata nel recente lavoro: MANCA e CATTERINA. *Intorno al comportamento della resistenza dei globuli rossi nucleati del sangue conservato a lungo fuori dell'organismo.* Arch. di Farmacol. sperim. e scienze affini, diretto dal prof. Colasanti. Anno I, Vol. I. Fasc. 2°-3°, febbr.-marzo, 1902.

54. VIOLA. Nel lavoro citato (26), (pag. 93).

55. CAVAZZA. *L'Urobilinuria nella clorosi.* Il Policlinico, sez. med., Vol. VIII, 1901, p. 503.

56. VIOLA e TORMENE. *Le tre resistenze dei globuli rossi nelle cachessie neoplastiche.* Vol. cit., Padova, Prosperini. 1903, p. 233.

57. MARAGLIANO. Lezione di chiusura del 23 giugno 1890. Riforma medica, 1891, vol. I, pag. 786.

58. DONATI. *La resistenza dei globuli rossi del sangue negli individui affetti da tumori maligni.* La Clin. med. it., n. 12, dic. 1902, p. 733.

59. VEYRASSAT. *De la résistance des hématies dans l'anémie pernicieuse et dans les cancers gastriques.* Lyon Médical, 22 giugno 1902, n. 25.

60. VIOLA. *Lo spostamento delle resistenze durante l'inquinamento del sangue conservato in vitro.* Appendice al lav. cit., n. 26.

61. MOLON e GASPARINI. *Ricerche fisico-chimiche sul sangue nel digiuno,* ecc. Vol. cit., Padova. Prosperini. 1903, pag. 193.

62. BOTTAZZI. *Sul metabolismo dei globuli rossi* Gazz. d. Osped. n. 54, 1895. — Lo Sperimentale. Sez. clinica, fasc. XIII, anno 49.

63. VIOLA. *Le resistenze dei globuli rossi alle soluzioni clorosodiche e i fattori principali che le influiscono.* Vol. cit., Padova, Prosperini, pag. 44. — Il Morgagni, anno XLIV, archivio, n. 12, 1902, pag. 739.

64. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica.* Milano, Vallardi, 1902, p. 217.

65. BIGNAMI e DIONISI. *Le anemie post-malariche e le anemie tossiche sperimentali.* Atti d. XI Congr. intern. di med.

66. VIOLA e TARUGI. *L'influenza della bile sulle resistenze dei globuli rossi.* Vol. citato, Padova. Prosperini. 1903, p. 114.

67. LIMBECK. *Klinische Beobachtungen üb. die Resistenz der rothen Blutkörperchen.* Prager Med. Woch., 1890, n. 28 e 29 (Citato da VIOLA e TARUGI).

68. VAQUEZ. *De la résistance des globules rouges.* XIII Congr. intern. de méd. Sect. d'Anat. Path., p. 334, 1900 (citato da VIOLA e TARUGI).

VAQUEZ e RIBIERRE. *De la résistance du sang au cours de l'ictère.* Compt. rend. Soc. de Biolog. Paris, 1902, p. 1074.

69. FOÀ CARLO. *Ricerche fisico-chimiche sul sangue normale.* Giornale d. R. Acc. di Med. Torino. Vol. VIII, anno LXV, fasc. 4–5, 1902.

70. MOLON. *Resistenza globulare, crioscopia e conducibilità elettrica del siero nei polmonitici.* Vol. citato. Padova. Prosperini 1903, p. 195.

71. BIANCHI-MARIOTTI. *L'isotonia del sangue nelle infezioni sperimentali.* Gazz. d. Osp. e d. Clin. n. 43, 1895, p. 451.

72. Loewy. *Ueber die Wirkung des Sauerstoffs auf die osmotische Spannung des Blutes.* Berl. klin. Wochen. n. 2, 1903, p. 23.

73. Aron. Bemerkungen zu Prof. F. Loewy's Arbeit: *Ueber die Wirkung,* ecc. Berl. klin. Wochen., n. 7, 1903, p. 158.

74. Hamburger. *Sur l'influence des alcalis et des acides sur la détermination de la pression osmotique au moyen des globules rouges du sang.* Recuil des Travaux chimiques des Pay-Bas. Tom. XI, 1892 (Citato dallo Jacoangeli).

75. Limbeck. *Ueber den Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf die rothen Blutkörperchen.* Arch. f. exp. Path. u. Parmak. Bd. XXXV, p. 309, 1895. (Citato dallo Jacoangeli).

76. Hamburger. *Untersuchungen von arteriellem und venösem Blute,* ecc. Arch. f. Anat. u. Physiol. physiol. Abth., p. 157, 1893. (Citato dallo Jacoangeli).

77. Jacoangeli. *Sul valore dell'isotonia e tensione osmotica del sangue nelle iniezioni endovascolari.* Bullett. d. R. Acc. Med. di Roma. Anno XXVI, Fasc. VIII, 1900, p. 711.

78. Korànyi. *Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flussigkeiten.* Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. XXXIII, p. 1, 1897.

79. Bottazzi. *Contributo alla conoscenza dell'importanza fisiologica delle sostanze minerali.* Lo Sperimentale. Anno 51, 1897. (Citato dallo Jacoangeli).

80. Pignatti Morano. *Ricerche cliniche sulla resistenza media e minima del sangue in alcuni casi di tifo e pneumonite e nello stadio agonico.* La Clin. Med. Ital., n. 3, 1902, pagina 182.

81. Obici. *Sulla resistenza dei globuli rossi negli stati agonici.* Riv. crit. di Clin. Med., nn. 9-10, 1902, p. 138.

82. Calabrese. *Alcune ricerche sul sangue e sul ricambio nella cianosi congenita.* Napoli. Gazz. intern. di Med., n. 14, 1903.

83. Bottazzi. *La milza come organo emocatatonistico.* Lo Sperimentale, 1894, Sezione biol., pag. 433.

84. Domenici. *Sulle modificazioni della isotonia del sangue in seguito alla estirpazione della milza.* Gazz. degli Osped. e delle Clin., n. 61, 1895, p. 643.

85. Pugliese e Luzzatti non confermarono. Vedi Archivio per le Scienze mediche, Vol. XXIV, n. 1. 1900.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno XI. Roma, settembre 1904 Vol. XI-M. (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di clinica medica generale della R. Università di Messina

Contributo allo studio della chiluria

per il prof. UMBERTO GABBI.

La rarità dei casi, e, più ancora, l'estrema penuria dei reperti necroscopici spiegano limpidamente il perchè della grande deficenza delle nozioni, sino ad oggi possedute, sulla etiologia e sulla patogenesi di quella forma di chiluria che si osserva fra noi e che si dice non parassitaria, per differenziarla da quella che si osserva nei tropici e della quale invece è ben conosciuto il parassita provocatore, la *filaria sanguinis*. Com'è noto, essa venne trovata nei vasi linfatici e nel dotto toracico dove produce delle notevoli dilatazioni.

Mackenzie in un caso, oltre queste lesioni, rinvenne anche dei minutissimi calcoli nei linfatici del rene sinistro.

Murata Kentàro constatò insieme a notevole distensione dei vasi linfatici della parete addominale posteriore, anche delle lesioni distruttive dei glomeruli renali.

Havelburg, nella regione inguinale sinistra di una donna, osservò la presenza di un sacco che si estendeva fino al rene dello stesso lato e con contenuto chiloso. Anche le glandule linfatiche adiacenti erano ingrossate, ed inspessiti e bianchi apparivano i cordoni linfatici.

Ponfick sezionando il cadavere di un individuo che, diciotto anni prima della morte, aveva sofferto di chiluria dei tropici, trovò residuante ancora la distensione del dotto toracico e dei vasi linfatici.

Della chiluria nostrana, non parassitaria, sono ancor oggi, quasi per intero, ignote le cause ed il meccanismo generatore. Roberts in un caso giunto al tavolo anatomico non trovò nè dilatazione del dotto toracico, nè dei vasi linfatici. Però intorno a questa chiluria nostrana si è venuta facendo, per opera sopratutto del Senator, un po' di luce colla separazione da essa di uno stato morboso affine detto *lipuria*. La confusione che col succedersi di nuovi casi andava sempre più guadagnando terreno, cominciò a dileguare quando appunto il Senator tracciò i quadri differenziali delle due forme cliniche. Alla *chiluria* si riconobbero le seguenti caratteristiche: urina lattescente, albuminosa e suscettibile di coagulazione dopo emessa perchè contiene i generatori della fibrina; sedimento urinario costituito da leucociti e talvolta da emazie, senz'altro, o quasi, elemento morfologico. Alla *lipuria* invece queste altre: l'urina, oltre l'albumina contiene dei grassi sotto forma di gocciole più o meno grosse ed assai di rado in quella fine emulsione che di solito s'incontra nella chiluria: mai coagulabilità.

Gli accennati caratteri non sono recisamente differenziali potendovi essere chiluria senza che l'urina spontaneamente si coaguli dopo che è stata emessa.

Intorno poi all'origine del grasso dell'urina chilosa due sono le opinioni oggi dominanti. Per alcuni esso compare come elemento costituente del chilo: per altri proviene dal sangue dove trovasi in eccesso.

* * *

Dopo le osservazioni dei reperti necroscopici dei casi della chiluria tropicale denotanti lesioni del sistema linfatico operate dalla filaria, si è ammesso che anche nella chiluria nostrana sia in giuoco un'affezione che colpisce le vie linfatiche. In genere si suppone la esistenza di una fistola linfatica la quale per Carter, Bonnet, Beule, Gubler, Ackermann e Ponfick si aprirebbe nel rene e mescolerebbe il suo contenuto nell'urina; per Dickinson, Havelburg, Siegmund, Grimm ed altri invece nella vescica; per altri infine nell'uretra.

Molti osservatori poi ammisero che il grasso non proveniente nè dai tessuti in degenerazione grassa, nè dal rene giunga all'urina dal sangue dove trovasi in eccesso. La chiluria quindi non sarebbe che il naturale esponente della lipemia. Come e dove avverrebbe il passaggio?

Eggel ritenne che questo si effettuasse nel rene in seguito ad uno stato di atrofia dei capillari renali.

Thudicum espresse l'idea che la filtrazione del grasso dal sangue nell'urina avvenisse per aumento della pressione sanguigna intravasale.

Rayer ritenne possibile il fatto anche senza aumento alcuno della pressione vasale.

Pavy ammise la esistenza di una lesione permanente nei reni identica a quella per la quale filtra l'albumina che si accompagna al grasso.

Bence Jones e Sobrini hanno ritenuto che si abbia nel rene una lesione dei glomeruli.

Brieger, punto incline ad ammettere una ciste linfatica e relativa fistola, credette, nei suoi casi, ad un'alterata secrezione renale; e Cohnheim, contrario esso pure alla ipotesi della fistola linfatica, propendeva ad ammettere un notevole aumento del grasso nel sangue ed una ignota lesione del rene caratterizzata da una abnorme filtrabilità dei glomeruli e specialmente del loro epitelio.

Maragliano fu il primo ad esprimere l'ipotesi dell'origine nervosa della chiluria.

Götze ha combattuta, in una importante monografia, l'origine linfocistica della chiluria come valevole per ogni caso, ed ha insistito sui seguenti fatti per escludere che nel più dei casi si tratti del passaggio puro e semplice di linfa nell'urina. Egli afferma intanto: I. che nelle urine *mai* si sarebbe riscontrato glucosio che è uno dei normali costituenti del chilo; II. che nel filtrato chiaro delle urine chilose si riscontra minor quantità di albumina che non si trovi nel chilo; III. che nel sedimento urinario non sempre si trovano leucociti. In riguardo a questi ultimi egli opina che la loro presenza si possa spiegare come effetto della insufficenza della membrana filtrante del rene per il plus lavoro determinato dall'eliminazione del grasso.

Escluso, nel caso clinico da lui illustrato, che la causa della chiluria risiedesse in una cisti linfatica, egli cercò di dimostrare che il grasso, eliminato in quantità considerevole, si producesse da materiale azotato. Siccome nell'urina chilosa si trovano in copia dei composti amido-acidi e questi si originano in conseguenza di una lesione del fegato, così egli ritenne che a quest'ultima si dovesse e si debba ascrivere la chiluria. Egli confortò la sua tesi con argomenti di analogia e ricerche sperimentali non prive di interesse, ma di dubbio valore dimostrativo. A quella parte della sua ipotesi che supporrebbe l'origine proteica del grasso dell'urina è venuto il consenso di altri studiosi dell'interessante argomento e fra gli altri del Zagari il quale, dopo lo studio di un caso occorsogli, ammise un vizio speciale del ricambio materiale per cui si forma del grasso che non viene facilmente ossidato e che si elimina come sostanza estranea, sotto forma di fine emulsione per le urine.

Dai contributi clinici comparsi dopo il lavoro di Zagari, e cioè, da quelli di Myers, Wolff, Collet Wallace, Byron-Bramwell si verrebbe, in prevalenza, ad ammettere l'origine della chiluria da lesione dei linfatici nel rene e relativa stasi della linfa. Così concludono, anche in recentissime pubblicazioni, tanto il Predteschewsky, che von Steyskall (che è il primo ad applicare la crioscopia nella chiluria); mentre invece Waldvogel e Bickel sostengono ancora l'origine ematogena della malattia.

*
* *

Dopo la succinta esposizione della letteratura dell'argomento io dovrei passare subito all'illustrazione di un caso clinico — classico nel vero senso della parola — che ebbi per lungo tempo sotto la mia osservazione.

Prima di far ciò debbo dichiarare che in questo lavoro io mi sono prefisso due obbiettivi: quello di mostrare quale utile si possa trarre dall'applicazione di taluni nuovi metodi di esplorazione della funzione renale rispetto alla patogenesi della chiluria; e l'altro di mettere in evidenza l'importanza che, sempre rispetto a quest'ultima, può assumere l'esame istologico dei coaguli che vengono espulsi coll'urina, o che si formano subito o poco dopo che essa viene emessa. Esso addita, almeno nel mio caso, la provenienza reale della chiluria.

Ciò detto ecco la mia osservazione:

Osservazione clinica. — D.... C.... F...., di anni 34, sarta, domiciliata a Messina.

Il padre, il quale soffriva spesso di dolore al fianco dèstro, morì giovane in seguito a polmonite da influenza. Nei suoi precedenti morbosi non v'è la gotta, nè il reumatismo, sibbene una vesanìa della quale dopo alcuni anni guarì. La madre soffre di dolore sacrale ogni tanto, ma gode di solito discreta salute. Essa ebbe sette gravidauze ed un aborto; due sorelle dell'inferma sono morte, l'una a 15 anni per colèra, l'altra a 25 per grave metrorragia da aborto. Tre sorelle viventi e sane ed un fratello pure. Non sa dire nulla degli avi, nè dei collaterali sia paterni che materni: nega negli ascendenti e nei collaterali l'esistenza di malattie diatesiche o della tubercolosi.

Nata da parto fisiologico, fu allevata al seno materno per 18 mesi. Crebbe, a quanto afferma, forte e robusta. Non soffrì di tumefazioni glandolari, nè di alcuna delle malattie esantematiche, nè di infezioni acute, nè di disturbi dell'apparato digerente. A 14 anni vi fu l'inizio della funzione mestruale, la quale si mantenne normale fino all'epoca del matrimonio; da quel tempo ha quasi sempre anticipato di 5-10 giorni in media. All'età di 18 anni, lavorando molto alla macchina da cucire, cominciò ad avvertire di tanto in tanto un dolore gravativo non molto intenso al fianco destro e senza alcuna irradiazione. L'inferma non sa dire se vi sia stata in quel tempo renella nelle urine, dice però, che il dolore si dileguava quando usava un'alimentazione puramente vegetale.

A 23 anni passò a matrimonio con un giovane sano e robusto; ebbe un parto a termine ed uno prematuro (a 8 mesi); la figlia nata a termine vive e gode buona salute. Dopo 12 mesi dal primo parto apparvero i mestrui, i quali però, dopo 4 mesi scomparvero; per questo e perchè l'inferma notava una modica tumefazione del ventre senza però alcun disturbo, si ritenne gravida e così stette per 4 mesi quando sopravvenne una grave metrorragia, ma senza espulsione di embrione. Dopo un mese fu colta da forti dolori ai lombi, che si ripercuotevano anteriormente, e da forti contrazioni all'addome accompagnantisi a freddo ai piedi ed a forte eccitazione nervosa; questi disturbi durarono 8 giorni durante i quali una sera fu presa da costrizione toracica e cardiopalmo violento che si attenuarono con applicazioni calde, mentre riappariva la mestruazione. Ma i dolori al basso ventre duravano e fu prescritto un bagno tiepido prolungato, dopo il quale diminuirono notevolmente, ma l'inferma fu colta da svenimento che durò parecchi minuti e si ripetè. Un mese dopo il secondo parto (circa 4 anni fa) l'inferma si accorse che l'urina era rossiccia ed al fondo del vaso depositavansi dei granuli di renella. Ciò durò una trentina di giorni accompagnandosi a dolori ai lombi e cessò in seguito all'uso di sostanze alcaline. La presente malattia data — dal suo ingresso in Clinica medica (giugno 1903) — da circa 6 mesi. In quell'epoca fu colta una mattina da forti dolori ai lombi che rispondevano anteriormente nella regione dei fianchi; essi durarono 24 ore e cessarono in seguito ad un purgante e ad un enteroclisma; il giorno seguente l'inferma cominciò a notare renella nelle urine, le quali però si presentavano colle normali apparenze; dopo circa 8 giorni queste cominciarono a presentare un colorito bianco-grigiastro come d'acqua sporca. Non vi era più renella, ma da un medico vi fu constatata l'albumina, epperciò l'inferma sottoposta a dieta lattea. L'urina si mantenne di colorito biancastro-latteo per circa 4 mesi, salvo però degli intervalli di 3-4 fino a 13-14 giorni, durante i quali riprendeva l'aspetto normale. Da circa due mesi essa ha presentato colorito lattescente alle volte con abbondante sedimento bianchiccio, altre volte con grossi brandelli di una sostanza di consistenza gelatinosa, gialliccia o biancastra e talvolta striata di sangue.

Come durante i primi quattro mesi così anche nell' ultima fase della malattia vi sono stati dei periodi, anche di 10 giorni, nei quali le urine sono state completamente limpide e di aspetto completamente normale. Da circa quattro mesi è presa alle volte da dolore al fianco destro, trafittivo, intenso specialmente notevole durante il periodo mestruale. Quando emise per la prima volta un grosso grumo di sostanza gelatinosa, notò come un senso di peso all'ipogastrio ed un bisogno irresistibile di mingere. Questi disturbi si ripeterono altre volte (3).

Non ha notato durante la presente malattia edemi alla faccia, non febbre, non parestesie: non ha avuto disturbi gastrici, nè intestinali.

E' stata curata con bagni tiepidi, acido gallico e dieta lattea. L'inferma ha abitata casa asciutta e discretamente aerata: l'alimentazione non sempre è stata sufficiente e spesso si è dovuta contentare di soli farinacei e legumi: non ha fatto abuso di vino.

Stato presente. — Statura alta, costituzione scheletrica regolare, nutrizione notevolmente scaduta; pelle di colorito bruno, poco elastica: mucose visibili pallide. Polso piccolo un po' frequente, debole; respiro tranquillo: temperatura oscillante tra 36. 2 e 36. 8.

Decubito supino preferibilmente con inclinazione a sinistra.

Capo. — Subbiettivamente nessun disturbo. Cranio ben conformato e coperto da capelli neri, discretamente folti.

La faccia esprime un certo grado di emaciazione. Tratti fisionomici regolari. Nessun disturbo negli occhi, sia rispetto ai movimenti del bulbo, che nella funzione visiva. Bocca simmetrica, lingua umida, ma leggermente impaniata: denti in parte mancanti. All'arcata delle fauci solo un lieve arrossamento. Nessun disturbo della deglutizione e della masticazione. Riflesso faringeo assente.

Sensi specifici integri.

Collo. — Lungo, cilindrico, con battito carotideo appena appariscente; non si palpano ganglii ingorgati, nè si suscita dolore al palpamento.

All'ascoltazione toni carotidei cupi.

Torace. — Subbiettivamente nessuna sofferenza. Il torace è regolarmente conformato con simmetrico sviluppo delle due metà: nella parte alta di entrambe le metà e lungo lo sterno c'è sviluppo di rete venosa: in corrispondenza del 2° spazio intercostale di sinistra, nella parte interna si nota una piccola verruca cutanea.

Tipo del respiro prevalentemente addominale. Fremito pettorale debole più a sinistra che a destra. Suono di percussione normale d'ambo i lati e segnatamente agli apici. All' ascoltazione murmure debole, immune dai rantoli.

Cuore. — L'urto della punta si apprezza nel 5° spazio intercostale, all'indentro della papilla mammaria ed è normalmente esteso e poco valido. L'*area cardiaca* si mantiene nei confini fisiologici: i toni alla punta sono deboli, ma netti; alla polmonare il primo leggermente soffiante: all' aorta toni cupi.

Addome. — Il volume si mantiene pressochè normale: la figura si presenta esagonale. La parete addominale presenta rilevate le masse muscolari corrispondenti ai retti così che la linea rappresenta come un solco a pigmentazione bruna nel tratto ombellico-pubico. La cicatrice ombellicale è pianeggiante. La pelle che ricopre il ventre non presenta sviluppo della rete venosa, nè speciale pigmentazione. Sotto la parete addominale sembrano muoversi anse intestinali, apparendo la parete ora sollevata ed ora depressa. Col palpamento si constata che la parete addominale è cedevole e nel quadrante inguinale di sinistra, come attorno e sopra l'ombellico si apprezzano delle intumescenze dure, indolenti e non modificabili colla pressione e mobili, sotto l'impulso delle mani. Nel quadrante ipocondriaco destro poi, nella parte esterna e specialmente nelle ispirazioni profonde si apprezza una intumescenza, or sì ed or no dolente a superficie liscia e di forma rotonda. Praticando il palpamento combinato, mettendo la mano sinistra nella regione renale, si constata che nelle ispirazioni profonde scende in basso e si rende più palese, nel mentre che l'impressione palpatoria delle due mani combinate fa pensare logicamente ad un rene mobile ingrossato. Spingendo questa intumescenza dal basso verso l' alto e posteriormente a destra, la mano applicata alla regione renale fa percepire distintamente un corpo liscio e duro che s'insinua nella loggia renale. Esso si muove quindi non solo negli atti del respiro, ma negli spostamenti del tronco ed agli impulsi della mano. Facendo mettere l'inferma bocconi, si delimitano le due aree renali e si constata che a sinistra persiste la zona di ottusità pressochè normale nei suoi diametri, a destra invece in luogo dell'ottusità una netta risonanza timpatica.

Continuando l'esame dell'addome al palpamento, non si rivela nè il margine epatico, nè quello splenico. Determinando le aree di questi visceri si constata che quella epatica non è aumentata ma un po' discesa; quella splenica in leggiero aumento.

L'area gastrica normale. Nessuna traccia di liquido nella cavità addominale. Qualche piccolo ingorgo glandolare agli inguini.

Arti. Nulla degno di nota ad eccezione del notevole dimagrimento. Non si palpano gangli all'epitroclea ed alle ascelle.

Feci. Le defecazioni si compiono normalmente. Le feci sono solide, cilindriche, *untuose* e non molto fetide.

Sangue. Fu fatto ripetutamente l'esame per cercarvi se esistesse o no il parassita filarico, ma con esito negativo.

Emoglobina 80 per cento;
Globuli rossi 4,500.000;
Id. bianchi 7,200.

I globuli rossi hanno presentato forma normale.

Urine. Urine lattescenti, con grumi in fondo al vaso di consistenza gelatinosa e di colorito gialliccio. Filtrate, esse rimangono lattescenti.

C). *Sedimento microscopico.* — Gli elementi morfologici riscontrati furono:

a) numerosissimi globuli bianchi (linfociti in grandissima prevalenza);
b) emazie spesso e ben conservate;
c) cellule dell'epitelio vescicale;
d) qualche cellula uretrale e vaginale;
e) urati amorfi e talvolta cristalli di acido urico.

Mai rinvenimmo cilindri renali, mai gocciole evidenti di grasso. Solo talvolta nell'urina lasciata a sè si trovavano alla superficie libera delle gocciole di grasso di piccolissime dimensioni.

La ricerca di elementi epiteliali del rene riuscì quasi sempre negativa. I leucociti che si trovarono sempre in copia rilevantissima appartenevano ai linfociti mononucleati piccoli.

Mai trovammo parassiti nei numerosi esami fatti.

B). *Qualità chimiche.* — I *sali* in generale e segnatamente i cloruri si sono trovati in aumento, alcune volte veramente notevole. *L'urea* determinata ogni giorno oscillò da un minimo di 9.52 per mille ad un maximum di 13.4.

Gli urati sempre presenti in gran copia e l'acido urico di tratto in tratto si eliminava a piccole scariche.

Quali elementi anormali furono constatati:

a) l'*albumina*: da poche traccie fino al 10 ‰. Nell'urina chilosa appena emessa si trovava maggior quantità di albumina che in quella filtrata;
b) l'*albumose*: in tenuissime traccie;
c) *peptone*: idem;
d) *emoglobina*: tutte le volte che l'urina conteneva sangue;
e) *grasso*: in quantità e forme delle quali verrà ulteriormente scritto.

Nelle ripetute molteplici analisi fatte mai si rinvenne glucosio.

Esame speciale dell'urina.

A). *Qualità fisiche.* — La quantità giornaliera ha oscillato dai 1000 cmc. ai 1500. La reazione si rivelò costantemente acida. Odore *sui generis*. *Colorito* dal più al meno quasi sempre *latteo*: poco al mattino, molto alla sera e nelle ore notturne. Peso specifico variabile da 1014 a 1026. Dopo emessa l'urina si rapprendeva in una massa molle, gelatinosa che assumeva la forma del vaso dove l'urina stessa veniva posta. Alle volte coll'urina veni-

vano espulsi direttamente dei grumi della grossezza variabile da un cece ad una piccola nocciuola e di colorito latteo.

Nel tempo nel quale l'inferma era in Clinica la quantità non ha mai presentato eccezionali aumenti o diminuzioni, come venne descritto per altri casi di chiluria.

Abbiamo però osservato che nel periodo premestruale l'urina presentava sempre una lieve diminuzione.

D). *Contenuto in grasso.* — Trattando l'urina, previamente filtrata, con etere e sbattendola ripetutamente perde l'aspetto lattescente e diviene poco a poco quasi del tutto limpida. Trattata col cloroformio non si chiarifica, ma quando essa cade al fondo è come ricoperta da uno strato opaco.

Coll'acido osmico si ha rapidamente una intensa colorazione nera.

Per la determinazione quantitativa del grasso si usarono i soliti metodi e si trovò che la quantità giornaliera oscillò da grm. 2 a 6 al giorno.

Per la determinazione *qualitativa* si procedè nel modo seguente. Si presero 100 cm. del filtrato e 100 cmc. di quello rimasto sul filtro, si batterono con etere, si aggiunse soda, quindi si decantò l'etere e si evaporò. Il residuo bollito ripetutamente con acqua di barite in eccesso venne filtrato, e su quel che restò sul filtro si ricercò la colesterina colle note reazioni chimiche e coll'esame microscopico: ma le prime riuscirono sempre negative ed al microscopio non si rinvennero le tavolette di colesterina.

Il liquido filtrato, liberato dalla barite eccedente facendovi passare una corrente di anidride carbonica, viene quindi evaporato e fattone l'estratto alcoolico, in questo si ricercano i prodotti di decomposizione della lecitina: la colina, la neurina ed il glicerofosfato di barite. I risultati sono positivi.

Intorno a questo contenuto di grasso dobbiamo aggiungere che nessuna influenza esercitarono nè l'alimentazione esclusivamente lattea o con l'aggiunta di panini burrati, nè quella carnea pura.

Crioscopia delle urine. Vennero fatti in tempi diversi due saggi: il primo colle urine pressochè limpide dette il $\Delta = -2.75$; il secondo fatto coll'urina lattiginosa dette il $\Delta = -3.73$

Permeabilità renale. — Venne studiato col bleu di metilene. Furono fatti tre esperimenti: due in clinica e l'altro fuori. Solo i primi due vennero rigorosamente sorvegliati. La quantità di sostanza colorante somministrata per os fu di ctg. 25.

Nel primo esperimento la colorazione apparve dopo quattro ore dalla ingestione del bleu di metilene. Essa continuò col seguente andamento: alla mattina le urine erano colorate, alla sera quasi affatto o solo lo strato giacente alla superficie libera del recipiente nel quale erano raccolte le urine. Con questa modalità si trovò ancora sostanza colorante otto giorni dopo da quello nel quale fu iniziato l'esperimento. Nelle urine scolorate - cioè le chilose intense - fu posto in evidenza il cromogeno.

Un secondo esperimento fatto 40 giorni dopo e colla stessa quantità di bleu di metilene dette identico risultato; l'eliminazione durò 7 giorni.

In complesso si verificò il tipo della eliminazione ritardata ed a forma apparentemente policiclica.

Non furono saggiati altri metodi per la ricerca della permeabilità renale per due ragioni: la prima perchè l'inferma non restò gran tempo in clinica, la seconda perchè tra i metodi proposti quello adoperato ci è sembrato, per lunga esperienza, il migliore.

Coaguli urinosi. — Vennero fatti preparati istologici tanto di quelli che si formavano subito dopo che l'urina era emessa, come di quelli che avevano genesi intravescicale. I coaguli venivano fissati parte in alcool asso-

luto, parte in soluzione satura di sublimato. Qualche pezzetto è stato anche fissato in liquido di Flemming. L'indurimento consecutivo è stato fatto con alcool a grado crescente.

L'inclusione fu fatta parte in paraffina e parte in celloidina. Le sezioni dei pezzi inclusi in paraffina (attaccate al vetrino con albumina glicerinata) vennero colorate alcune con picrocarminio, altre con ematossilina allumi-nata, altre con colori di anilina (bleu di metilene, bleu di toluidina, tionina).

Quelle fissate in liquido di Flemming furono colorate con la safra-nina. Venne anche fatta la colorazione della fibrina col metodo di Weigert.



Fig. 1ª.

L'esame a fresco di un frammento di coagulo per dilacerazione faceva riconoscere nel campo del microscopio in mezzo ad una rete a maglie più o meno larghe una copia considerevole di leucociti mononucleati piccoli (linfociti) e qualche raro elemento morfologico colle caratteristiche delle cellule epiteliali del rene (tubuli retti) come in uno stato idropico. In qualche frammento di coagulo roseo si sono osservati dei globuli rossi abbastanza bene conservati e delle cellule dello strato superficiale della vescica.

L'esame delle sottili sezioni dei coaguli induriti e colorati nel modo sopradetto ha messo in evidenza anzitutto una rete a maglie qui più e là meno fitte e più o meno regolari. Questa rete è costituita da fibrina ed in mezzo ad essa si notano:

1° numerosi linfociti in taluni punti poco numerosi, in altri più (fig. 1ª, *b*, *a*);

2° in lacune della rete più o meno grande degli elementi dello strato vescicali a forma e dimensioni diverse e talvolta con qualche leucocito accanto (fig. 1ª, *c* - e fig. 2ª, *b*);



Fig. 2ª.

3° delle vere sezioni trasverse o longitudinali di dutti grandulari. Nella fig. 2ª *a* è visibile appunto una sezione sezione trasversa di un dutto nel quale l'epitelio a forma cubica mostra un nucleo stretto ed allungato Nella fig. 3ª (*b*) si veggono gli elementi cellulari disposti in toto con una certa regolarità da far pensare ragionevolmente alla sezione in senso longitudinale di un dutto glandulare. Questo si osservava specialmente in un preparato istologico che non potè esser disegnato e nel quale gli elementi cellulari apparivano gonfi come se fossero in uno stato di idropisia.

D'onde provenivano questi elementi? Non dall'uretere, non dall'uretra. I caratteri morfologici dell'epitelio facevano pensare a quello renale e segnatamente a quello dei tubuli retti. Che fossero frammenti di un adenoma era logico supporre. L'ipotesi che mi parve *più probabile* è che attorno alla ciste linfatica si avesse una lesione renale, rivelabile appunto coi nostri preparati.

L'inferma stette in clinica non lungo tempo, così che non si poterono fare più larghe osservazioni sugli albuminoidi e sui grassi. Essa abbandonò Messina per recarsi col marito a Palermo nello *statu quo ante.* Sul finire di settembre (1903) essa ebbe un violento attacco di dolore alla coscia destra seguìto da notevole tumefazione: poi nella coscia sinistra. Da allora l'urina è limpida. Esaminatone un campione spedito da Palermo nell'ottobre non si trovò nè albumina, nè grasso.

Riveduta nuovamente a Palermo nel marzo passato (1904), l'urina si

mantiene limpida ed il *rene non presenta più distinta la bozza* precedentemente descritta.

La D. C. continua a prendere di tratto in tratto dell'urotropina e del timolo. Non ha più avuto emissione di renella. Le sue condizioni generali sono assai migliorate.

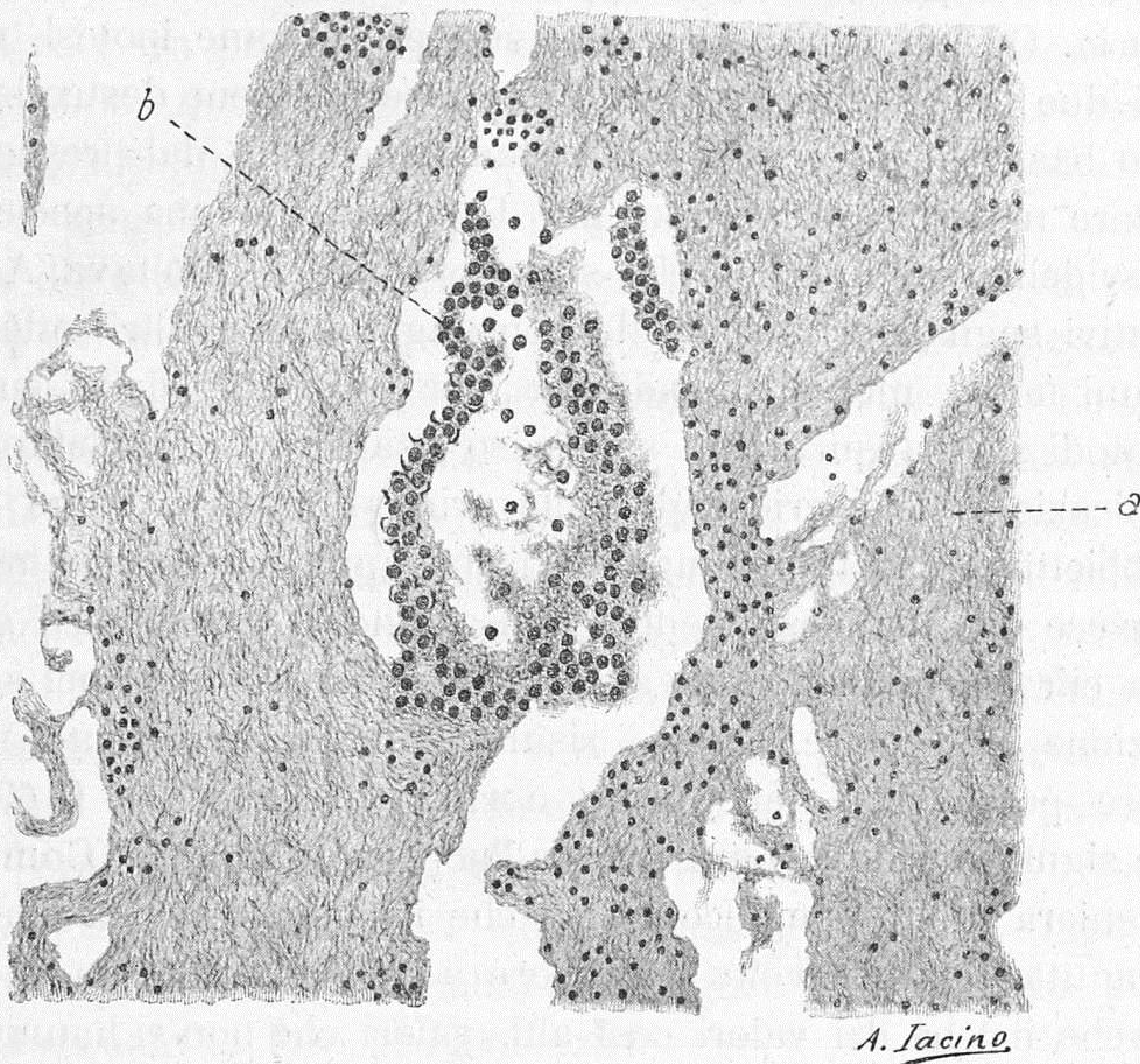


Fig. 3ᵃ.

Come il lettore avrà potuto rilevare dall'attenta lettura del nostro contributo clinico, non cade ombra di dubbio che nel caso da noi descritto si sia trattato di chiluria non parassitaria. Le qualità dell'urina, la quantità proporzionale dei suoi costituenti, la presenza del grasso in fine emulsione ed in quantità veramente notevole, la sua coagulabilità tanto entro la vescica che poco dopo la sua emissione dalla medesima, la presenza in essa di globuli bianchi costantemente e di quelli rossi a periodi, parlano a chiarissime note a favore della diagnosi sopraenunciata, l'unica e sola fattibile.

Ma dov'è che avviene la mescolanza del grasso o meglio della linfa all'urina? Come abbiamo accennato nel principio di questo nostro lavoro, tale evento può verificarsi quando esista una fistola linfatica che si apra o nel rene, o nell'uretere, o nella vescica, e versi in essi il suo contenuto. Nel caso nostro l'osservazione cistoscopica praticata due volte dal collega prof. G. D'Urso fece constatare l'integrità della mucosa vescicale non solo, ma anche degli sbocchi dei due ureteri, epperciò si deve escludere l'origine vescicale della chiluria.

Che l'uno o l'altro dei due ureteri fosse interessato, e che in essi si versasse il contenuto di una ciste linfatica scaglionata sul loro percorso, lo possiamo escludere sulla base del reperto obbiettivo che non permetteva di segnalare una dimostrabile lesione dell'uretere.

Non restava quindi che a supporre ed ammettere una origine renale della chiluria. Questa veniva anzitutto suggerita, come ipotesi molto probabile, dai due fatti seguenti: primo, dall'essere il rene destro leggermente spostato in basso e *più grosso* del normale; secondo, dal presentarsi il suo polo inferiore non solo ingrossato, ma dolente e con una specie di rilievo, reso più evidente da un solco che superiormente lo limitava. A questi due dati obbiettivi segnalatori se ne debbono aggiungere altri ottenuti applicando alcuni nuovi metodi di indagine per lo studio della sua funzione renale, metodi sino a qui in un solo caso usati ed incompletamente.

L'applicazione della crioscopia alle urine dimostrò, come risulta dall'esame obbiettivo, che tanto quando l'orina appariva quasi limpida, come quando invece era manifestamente chilosa, l'indice crioscopico era rappresentato da cifre le quali denotavano un notevole aumento nel suo grado di concentrazione molecolare. Questo risultato deve certamente sulle prime sorprendere perchè il Δ delle urine normali oscilla da — 0. 69 a — 1. 26. Ora quale significato devesi ascrivere all'accennato reperto? Come si spiega? In una maniera molto semplice. Si sa che il chilo (come la linfa) contiene sali in quantità quattro volte superiore a quella dell'urina (Götze). Ecco quindi perchè il Δ ha dei valori così alti, valori che non si hanno nella semplice finissima emulsione dei grassi nell'urina.

La ricerca della « permeabilità renale » colle materie coloranti porta un nuovo e significante appoggio all'origine renale della chiluria nel caso in esame. Infatti, con tre esperimenti praticati col *bleu* di metilene si trovò che l'eliminazione non solo tardava a manifestarsi (3-4 ore dopo l'introduzione del medicamento), ma continuava per circa otto giorni di seguito. Non solo, ma si verificava in maniera aciclica. Nelle urine del mattino (le meno chilose) appariva il colorito *bleu* diffuso a tutta la loro massa; in quelle della sera (le più chilose) appariva una lievissima colorazione *bleu* solo alla superficie dell'urina. Nel filtrato delle urine che non apparivano colorate, la ricerca del cromogeno riuscì talvolta positiva. Nel caso nostro adunque si aveva il tipo della cosidetta *eliminazione ritardata* non solo, ma si avevano ancora le caratteristiche della varietà *continua policiclica.* Ora ammettendo nel rene la esistenza di un fatto morboso e segnatamente una lesione dei linfatici, noi ci rendiamo ragione di questo ritardo che ha appunto il significato diagnostico di un turbamento da causa organica della permeabilità renale. Nel nostro caso una nefrite gottosa veniva esclusa dal reperto dei reni, grossi e non piccini; dalla quantità alle volte considerevole di albumina

(7 ‰) e dalla mancanza non solo della poliuria, ma anche di quella ipertrofia del ventricolo sinistro che ne è un sintoma quasi immancabile.

Perciò è forse il caso di chiedersi se l'eliminazione policiclica trovata fosse in rapporto con una lesione epatica, ma dobbiam rispondere che questa non appariva nemmeno lontanamente, nè per fatti subbiettivi, nè per dati obbiettivi. Essa presentava piuttosto un certo parallelismo con l'eliminazione del chilo: quanto più questa era notevole e tanto meno appariva la caratteristica colorazione. Con questa ricerca noi non abbiamo mirato, intendiamoci bene, a studiare la « funzione renale ». Anche noi siamo un po' restii a digerire come farina di puro grano i risultati di essa, quali segni sicuri del modo come quella si compie. Vogliamo soltanto con essa concludere che nel rene esisteva una condizione abnorme. Che la chiluria fosse realmente di origine renale veniva, infine, confermato dal reperto istologico di quei coaguli che venivano espulsi dalla vescica durante la minzione. Già nella esposizione dei dati obbiettivi della storia clinica, abbiam detto che nelle maglie del coagulo, oltre ai leucociti, si avevano come inclusi due differenti elementi morfologici. Gli uni erano costituiti da cellule vescicali identiche a quelle che si osservavano nel sedimento dell'urina; gli altri invece da sezioni longitudinali o trasverse di veri otricoli glandulari. Quale era la provenienza di questi ultimi? Si trattava realmente di elementi glandulari? Rispetto a quest'ultima domanda il dubbio non può sussistere per poco che si esaminino le figure che vennero più addietro riportate. Ma quale la loro provenienza?

Il sospetto di frammenti di un ipernefroma non veniva consolidato dalla sintomatologia, del tutto mancante.

Che invece si trattasse di frammenti di adenoma appariva verosimile dall'esame delle forme glandulari rivelate dai preparati istologici. Ma, in simile caso, la chiluria dipendeva dall'adenoma, o si trattava della pura e semplice coincidenza di due stati morbosi differenti sopra uno stesso viscere? Il fatto che l'adenoma del rene decorre senza dare chiluria parla chiaramente a favore di questa conclusione. Si dovrebbe quindi ammettere che la ciste linfatica fosse in vicinanza dell'adenoma e che questi si andasse, per così dire, sgretolando. L'essere l'inferma guarita e l'essere ancora presente l'intumescenza al rene non urterebbe affatto l'ipotesi elevata perchè sappiamo che l'adenoma del rene spesso decorre senza sintomi.

Malgrado ciò non ci sentiamo completamente tranquilli nell'escludere un'altra spiegazione che ci viene suggerita dalla rassomiglianza tra le forme glandulari dei nostri preparati ed i tubuli uriniferi. Infatti, i singoli elementi cellulari liberi riproducono le apparenze di quelli dell'epitelio renale leso e presentantisi quasi in istato di idropisia. Il nostro caso in parte ricorda quello descritto da Kentarò Muràta, nel quale si constatò chiara-

mente una lesione dei glomeruli del rene. Ad ogni modo anche per questo reperto veniva indirettamente ancor dimostrata l'origine renale della chiluria nel nostro caso. Ma la mescolanza del chilo all'urina avveniva per una fistola linfatica? E, se sì, quale fu di questa la probabile causa provocatrice?

È qui, rispetto alla prima domanda, necessario ricordare anco una volta che il rene destro, spostato, presentava nel suo polo inferiore una specie di bozza dolente, la quale poteva anche riguardarsi come un segno molto probabile di ciste linfatica.

Rispetto alla seconda poi dobbiamo richiamare l'attenzione del lettore sul fatto che la nostra inferma emetteva una grande quantità di renella e come la dolenzia alle regioni renali la tormentasse assai tempo prima che l'urina apparisse chilosa. La chiluria apparve dopo il terzo attacco di colica renale da renella.

Non è logico il supporre che nel caso nostro come in quello del Mackenzie si avessero nei linfatici del rene destro dei minimi calcoli renali così da ostruire il lume e da determinare prima una stasi linfatica, eppoi dilatazione con rottura e successivo versamento della linfa nell'urina in secrezione?

Questi criteri patogenetici ci guidarono nella terapia dell'affezione. Noi consigliammo la cura continuata dell'urotropina. La malata guarì e va rimettendosi nella nutrizione e nelle forze.

Per la cura adottata? Io credo che sia soltanto legittimo il sospettarlo, perchè sappiamo che questa malattia, come d'improvviso viene, d'improvviso scompare. Lo studio ulteriore potrà in avvenire darci una precisa e decisa risposta.

Messina, 21 marzo 1904.

BIBLIOGRAFIA.

RASMANN. *Ueber Fettharn.* Diss. Halle, 1880.

R. KOBERT. *Ueber Fettharn.* Schmidt's Jahrb. 1881. Bd. 189.

F. MONVENOUX. *Les matières grasses dans l'urine.* Paris, 1884, 2 vol.

SENATOR. *Chylurie.* Eulemburg's Encikl. 1894. Bd. IV.

EGGEL. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. VI, pag. 421.

BRIEGER. Charité-Annalen, VII Bd. pag. 257.

GÖTZE. *Die Chylurie und ihre Ursachen,* 1887. Jena.

H. WOLFF *Zur Lehre von der Chylurie.* Diss. Berlin, 1891.

CARTER. Schmidt's Jahrb. Bd. 120, pag. 274.

ACKERMANN. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. I.

DICKINSON. Transactions of the patholog. Society. Bd. 39, pag. 391.

HAVELBURG. Virchow' s Archiv, Bd. IX. Folge VIII.

SIEGMUND. Berl. Klin. Woch., 1884, n. 10.

GRIMM. Berl. Klin. Woch., 1885, n. 17.

PONFICK. Schmidt's Jahrb. Bd. 168, pag. 4.

SENATOR. *Ueber Chylurie mit Chylösem Ascites* (Charité-Annalen, 10 Jahrg.).

H. MACKENZIE. Transact. of the patholog. Society of London, 1882. Vol. XVIII.

KENTARO MURATA. Virchow's Jahresber. 1887. Vol. 1, pag. 373.

PAVY. Schmidt's Jahrb. Vol. 189.
THUDICUM. Schmidt's Jahrbüch. Vol. 124, pag. 280.
RAYER. Schmidt's Jahrbüch. Bd. 30.
BEALE. Diseases of the kidney, 1869.
ROBERTS. *A practical treatise on urinary and renal diseases.* Londra, 1872.
ZAGARI. Atti del Congresso internazionale di medicina tenuto a Roma nel 1894. Vol. IV.
SOBRINI e MARAGLIANO. Nel lavoro di EGGEL.
COHNHEIM. Verlesungen über allgemeine Pathol. Bd. II, pag. 384.
MYERS. *Chyluria non tropical and non parass.* (Verandlung. d. Berl. int. Kongr., 1891. Abtheilung. V. pag. 67).
F. COLLET-WALLACE. *Filaria sanguinis,* etc. Lancet, 1893.
BYROM-BRAMWELL. British med. Journ. July 1901.
J. MAILLAND. The Medical Record. Avril 28 1900.
PREDTESCHEWSKY. *Ein Fall europäischer Chylurie* Zeitsch. f. Klin. Med. Bd. 40, pag. 84.
FR. V. STEYSKAHL. *Uber das Wesen d. europäis. Chylurie* (Zeits. f. Heilkunde 1902).
WALDVOGEL und BICKEL. *Beitrag zur Lehre von der Chylurie.* (Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 74, pag. 511.
F. ERBEN. *Die Chemische Zusammensetzung menschlichen Chylusfettes.* (Zeitsch. f. phisscil. Chemie, Bd. XXX; 3, 4 e 5, pag. 436).
ALBARRAN e IMBERT. Les tumeurs du rein. Paris, 1903.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI.

Le nevrosi renali

per il dott. SCIPIONE DE ROSSI, assistente.

Fino ad ora, nei trattati, si è data generalmente poca importanza ai disturbi nervosi dei reni e se ne parla perciò concisamente e non completamente. Eppure scorrendo la letteratura che possediamo sull'argomento, vi si trova sparso tanto materiale che merita la pena di raggrupparlo, di sintetizzarlo, per vedere quale lavoro si è fatto fino ad ora e quale resta ancora da fare.

È chiaro che la patogenesi intima di tutti i disturbi nervosi dei reni ci sfugge nella maggioranza dei casi ancora completamente, come è completamente ignoto il meccanismo intimo di qualunque nevrosi. Ma che perciò? Il nosografismo, l'etiogenesi, la prognosi, la cura, non sono forse capitoli così importanti a studiare come la patogenesi intima dei processi morbosi? È sopratutto su questi punti che intendo di portare ora la mia attenzione.

Nè, credo, che il lavoro cui mi sobbarco sia inutile; queste forme morbose, sebbene rare, si incontrano pure nella pratica e sono quelle precisamente che richiedono la maggiore oculatezza da parte del medico per diagnosticarle e sopratutto per curarle. Leggendo in special modo giornali di chirurgia, si vede quale

importanza abbia la esatta diagnosi di queste forme morbose per istituire una esatta cura. Non sono poche oramai le nefrotomie che si sono eseguite asportando un *rene sano* solo perchè esso dava sangue o perchè era sede di una intensa nevralgia, che simulava perfettamente una colica litiasica! Se l'interpretazione dei fenomeni morbosi cui si assisteva, in quei casi, fosse stata più giusta, si sarebbe potuto forse alcune volte risparmiare un trauma operatorio così forte e sopra tutto lasciare al paziente i suoi due reni al posto.

Prima di entrare a discorrere delle alterazioni nervose che hanno la loro esplicazione sui reni, facciamo uno piccola incursione nel campo dell'anatomia e della fisiologia per vedere quali insegnamenti esse ci danno, circa le relazioni che il sistema nervoso ha con l'apparecchio renale.

***

I nervi che si recano al rene penetrano nell'organo con l'arteria renale. Le ramificazioni ulteriori nell'interno del rene seguono costantemente i vasi sanguigni. Il Berkeley (1) però vide, adoperando la colorazione nera col cromato d'argento di Golgi, che le terminazioni di questi plessi nervosi non si trovano solo a ridosso dei vasi sanguigni, ma anche lungo i tubuli uriniferi e nella capsula di Bowmann. Vide che questi nervi, che accompagnano i vasi, sviluppano nel loro percorso ricchi plessi intercalati di gangli che si distribuiscono tanto allo strato midollare che corticale in forma di rete nervosa diffusa. Da questi plessi che accompagnano i vasi, derivano rami secondari che circondano, ma non penetrano nella capsula di Bowmann, circondano i tubuli contorti e terminano a forma di rigonfiamenti e di fibrille che, perforata la membrana basale, si perdono presumibilmente nella sostanza cementante le cellule epiteliali.

Queste finissime ed importanti ricerche istologiche furono riprese dal Pensa (2) che venne presso a poco alle medesime conclusioni. Egli potè seguire le diramazioni dei plessi nervosi perivasali fino intorno ai glomeruli a ridosso della capsula di Bowmann e fra le cellule epiteliali di rivestimento; alcune terminazioni vide penetrare col vaso afferente nell'interno della capsula e spingersi fra le anse glomerulari. Anche attorno ai canalicoli urinari potè dimostrare una rete di fibrille nervose che terminano o a ridosso di una cellula epiteliale o a reticella abbraccianti varie cellule.

Quanto alla parte fisiologica di questo apparato nervoso, alcune notizie ci sono perfettamente note, altre sono soltanto intravedute o supposte: alcune ricerche hanno portato a conclusioni non più discutibili, altre ad ipotesi più o meno fondate.

È noto come il sistema vasomotore sia molto sviluppato e regoli la pressione e la velocità circolatoria e quindi anche la secrezione renale. La maggior parte dei fisiologi anzi danno la massima importanza alle modificazioni circolatorie, per spiegarsi tutta o quasi la funzione renale.

I fatti bene accertati si possono ridurre ai seguenti:

Sezionando il plesso renale o il nervo grande splancnico o il simpatico tora-

cico, si produce una iperemia paralitica del rene; il rene diventa grosso, turgido, pulsante, il sangue che cola dalla vena emulgente si fa meno scuro; la secrezione urinaria aumenta.

Stimolando invece il plesso renale o il midollo si ha una vasocostrizione delle arteriole renali, il sangue della vena emulgente diminuisce, diviene nerastro, il volume del rene diminuisce, la secrezione urinaria si arresta.

Questi fenomeni si verificano se si eccita il centro vasomotore bulbare o i nervi splancnici che contengono fibre vasocostrittrici. Tutto ciò si ha quando i nervi del plesso renale siano intatti. Che, se si ripete ad esempio l'eccitazione del centro vasomotore bulbare o dello splancnico dopo aver reciso il plesso renale, si assiste al fenomeno inverso e cioè all'ampliamento del volume del rene, con aumento della sua secrezione. La spiegazione di ciò è ovvia quando si pensi che l'eccitazione del centro vasomotorio o dello splacnnico aumenta la pressione sanguigna generale, per il restringimento che apporta sopra vasti territori vasali, restringimento che non può più avvenire nei reni, cui è stata interrotta, recidendo il plesso renale, la via di conduzione.

Queste fibre vasocostrittrici del sistema arterioso del rene provengono dalle radici anteriori del tratto dorso lombare del midollo. Queste fibre, attraversati i gangli della catena del simpatico, si recano al plesso solare, e di qui per mezzo degli splancnici vanno al plesso renale. Non è ancora certo se le fibre spinali di un lato innervino anche il rene del lato opposto. Questa stessa via (radici anteriori del midollo, gangli simpatici, plesso solare, splecnici, plesso renale) è battuta anche dalle fibre vasodilatatrici.

Una questione ancora controversa è quella che riguarda l'azione del vago sui reni. Masius (3), Arthaud e Butte (4), Vanni (5), Boeri (6), concludono dalle loro esperienze, che il vago ha veramente un'azione diretta sui reni indipendente da quella che esso ha indiscutibilmente sul cuore e sulla circolazione generale. Ma Walravens (7) spiega l'azione di arresto della secrezione renale, che ha il vago eccitato, con l'abbassamento della pressione arteriosa generale che esso produce; infatti, dopo avere atropinizzato l'animale, l'eccitamento del vago non eserciterebbe più alcun effetto sulla secrezione urinaria.

Non ci è noto ove risiedano i centri vasomotori del rene, nè se essi siano individualizzati o confusi con altri centri vasomotori.

Circa l'esistenza di nervi trofici, nel rene, nessuna prova sperimentale esiste ancora; ma i fisiologi moderni sono indotti con il Luciani (8) ad ammetterne l'esistenza per l'analogia di quanto avviene per altre secrezioni, per le ricerche istologiche di Berkeley (1) e Pensa che, come abbiamo veduto, hanno trovato una specialissima disposizione delle terminazioni nervose a ridosso delle cellule epiteliali del rene e per l'interpretazione di numerosi fatti clinici, che in seguito verremo esponendo.

Finalmente poco è noto circa le azioni nervose riflesse sia vasomotorie, sia secretorie, che si esplicano sui reni. Spallitta (9) però vide, che legando un uretere poco sotto al bacinetto, si poteva avere anuria anche dall'altro rene (3 casi su 7); anuria che perdurò per 40-48 ore e fu seguita da diuresi molto abbon-

dante. Anche per questi fatti, del resto, esiste una serie di casi clinici che parlano nel loro linguaggio molto chiaramente e questi verremo esponendo a loro posto.

Ognuna di queste varie azioni, che il sistema nervoso esplica sui reni, può essere disturbata. Così potremo avere disturbi dovuti ad alterazioni dei nervi vasomotori, dei nervi trofici, dei nervi secretori o dei sensitivi. Tali disturbi, come quelli che si osservano in qualunque altra parte dell'organismo, possono provenire da alterazioni sia anatomiche sia dinamiche dirette sulle singole sezioni dell'apparecchio nervoso renale, sia per reazioni riflesse da altri organi, che con questo apparato abbiano relazione.

E' così che dovremo studiare le nevrosi di *sensibilità,* le *angionevrotiche,* le *secretorie.*

Nevrosi di sensibilità.

Nevralgie renali. — Le nevralgie del rene sono state prese in considerazione dagli antichi; in seguito si è dato ad esse un'importanza quasi minima a causa specialmente della difficoltà enorme di distinguerle dai processi morbosi a base anatomica evidente (nefrolitiasi); però restano fatti bene accertati, che ci obbligano ad ammetterle, ed esiste anche qualche criterio per differenziarle dalle altre forme dolorifiche che possono intervenire nel rene per cause dimostrabili.

Sotto il nome di nevralgie renali si debbono intendere quelle manifestazioni dolorose dei reni che non sono accompagnate da alterazioni anatomiche, nè del rene, nè delle vie escretive.

Talma (10) vide 7 casi di nefralgia, dei quali 6 erano del rene destro e in 5 potè constatare una lieve mobilità del rene. Raynaud (11) parla delle nefralgie nel corso della tabe che si esplicherebbero sopratutto sul rene sinistro ed avrebbero lo stesso significato delle altre crisi viscerali. Lereboullet (12) accenna pure a queste crisi nefralgiche nei tabetici, le quali avrebbero i caratteri della colica da calcolosi, ma se ne distinguerebbero dopo lungo controllo per la mancanza di ematuria e di concrezioni nelle urine.

Ralfe (13) passa in rassegna le nevralgie che simulano i calcoli renali e le distingue in quattro categorie:

1° Nevrosi propriamente dette del rene; dice che la nevralgia pura si rinviene specialmente in giovani delicate durante l'epoca mestruale e pensa che in esse si debba principalmente ad un ingorgo passeggero dell'apparecchio renale durante il fisiologico ingorgo dell'apparecchio genitale. Di patogenesi più oscura, ma certamente constatate, sono le nevralgie renali, probabilmente riflesse, che occorrono in soggetti affetti da insufficienza aortica (Murcison ne riferì un caso nel 1878);

2° Nevralgie che vengono da malattie delle parti contigue al rene. Sono specialmente le ulceri duodenali, le carie vertebrali, i calcoli biliari che possono simulare una colica nefritica;

3° Nevralgie da malattie del rene; è specialmente il rene mobile con un certo grado di perinefrite, che qui cade in osservazione;

4° Nevralgie dovute a costituzione anormale delle urine. Si osservano soggetti con ricambio materiale alterato, specialmente ossalurici e fosfaturici, nei quali insorgono violenti dolori renali, che non sembrano legati ad altro, che alla ossaluria e alla fosfaturia; generalmente la forma dolorosa termina bruscamente, ma può ricomparire.

Sabatier (14), Morris (15) riferiscono dei casi nei quali, per il quadro morboso che richiamava l'attenzione specialmente sulla probabile presenza di calcoli nella pelvi, fu praticata la nefrectomia o la nefrotomia ed i reni furono trovati perfettamente sani o affetti da tutt'altra malattia. Nella statistica riportata da Morris (l. c.) di 28 casi operati, i quali tutti per il quadro clinico simulavano la colica nefritica, si trovarono all'operazione i seguenti reperti:

Nefrite tubercolare con pielonefrite.
Ascessi del rene.
Esiti di perinefrite da contusione.
Rene mobile.
Ascesso della prostata.
Calcolo della prostata.
Calcolo nella parte bassa dell'uretere.
Esiti da un pregresso passaggio di calcolo.
Malattie di organi vicini (appendice stomaco).
Suppurazione perinefritica da morbo di Pott.
Un vero calcolo renale.

E restarono casi nei quali non si trovò una causa sufficiente a spiegare la colica.

Gowers (16) descrive il caso di una nevralgia della regione renale durata per 40 anni senza che al tavolo anatomico se ne rinvenisse la causa.

Johnston (17), Duke (18) riferiscono casi di nevralgie renali guarite con la incisione della capsula che era molto tesa e Johnston anzi ritiene che questa debba essere la patogenesi della nefralgia in alcuni casi. Guisy (19) riporta tre casi da lui osservati di nefralgia idiopatica ed emette l'ipotesi che questa possa essere prodotta da spasmo degli ureteri.

Da questo rapido riassunto letterario, mentre da un lato si ha la certezza della esistenza della nefralgia renale senza causa anatomica dimostrabile, dall'altro si è messi sull'avviso che il più delle volte questa causa anatomica deve esistere ed è solo molto difficile lo scoprirla clinicamente. Un altro punto viene anche messo in luce ed è che la sindrome dolorosa del rene, che molto spesso si presenta a noi coi pretti caratteri della colica nefritica da calcolosi, può essere data invece da tutt'altra malattia del rene o anche dei visceri vicini. Ciò non fa meraviglia quando si pensi che la sindrome della colica calcolosa, con le sue irradiazioni specifiche, con la retrazione del testicolo corrispondente, col vomito, con l'anuria, è in buona parte di natura riflessa e che il punto ove parte lo stimolo primo può essere per molti riflessi, specie viscerali, molto vario. È così che nella ulcera duodenale il dolore può perfettamente simulare la colica biliare tanto per la caratteristica irradiazione quanto per gli altri fenomeni riflessi che l'accompagnano.

Ed ora vediamo di riassumere i dati che possediamo per diagnosticare se è possibile la nevralgia renale propriamente detta. Non occorre ripetere che la diagnosi è molto ardua e che molte volte non la si deve porre che come ipotesi facendo le più ampie riserve: in ogni modo è sempre dopo una lunga osservazione del paziente e dopo ripetute e scrupolose analisi di urina, eseguite specialmente dopo i parossismi dolorosi, che l'ipotesi si può affacciare. In qualche caso il criterio terapeutico potrà giovare per la diagnosi. Le nefralgie generalmente durano molto a lungo; possono essere continue ma rivestono anche spesso il carattere accessionale assomigliandosi così più ancora alla colica da litiasi; generalmente il dolore resta più circoscritto alla regione renale e non ha i punti di riflessione lungo l'uretere od al testicolo; nelle urine non si rinvengono anche per lunga osservazione calcoli, renelle o sangue. La diagnosi differenziale deve essere fatta col rene mobile, i calcoli renali, le neoplasie dei reni, gli ascessi nefritici e paranefritici, i dolori lombari muscolari.

Per il rene mobile, fatta eccezione per l'incarceramento del rene che suol dare una sindrome dolorosissima, ma che decorre con sintomi così imponenti da non lasciar dubbi diagnostici, non si hanno in generale gravi disturbi dolorifici da far pensare alla nefralgia; sono piuttosto indolenzimenti, stiramenti della regione renale quelli che sono avvertiti dagli infermi. Anzi per alcuni distinti patologi [Devoto (20)] la forma dolorosa dell'ectopia renale non ha diritto di sussistere se non come modalità dello stato isterico o nevrastenico del soggetto ed a questo patto, mi pare, si possa far rientrare nel quadro delle vere nefralgie. Del resto la palpazione dell'organo ectopico schiarirà la diagnosi.

Le neoplasie renali si rivelano quasi sempre con l'ematuria, spesso sono accessibili alla palpazione, alcune volte sono secondarie, dànno cachessia consecutiva o metastasi in altri organi.

Gli ascessi del rene si rivelano spesso per la composizione delle urine, si accompagnano alla febbre caratteristica e reclamano la loro origine o da un processo ascendente o da un processo pioemico.

Gli ascessi paranefritici possono per lungo tempo non rivelarsi per alcun segno semeiologico nelle urine; però generalmente sono accompagnati da febbre suppurativa; ed in essi il dolore può essere nettamente localizzato e si aumenta con la pressione della regione renale; la puntura esplorativa rivelerà la presenza di pus (Nello scorso anno scolastico, nella nostra Clinica, il Rossoni diagnosticò con questi criteri un ascesso perinefritico, che per molti mesi era rimasto disconosciuto specialmente a causa di una endocardite che contemporaneamente affliggeva il soggetto e alla quale era stata attribuita, fino ad allora, la febbre da cui era affetto).

Resta la colica litiasica e con questa realmente la diagnosi può e deve rimanere per lungo tempo oscillante. È sopratutto sull'esame attento e prolungato delle urine che la diagnosi si verrà a delineare. In un litiasico infatti non tarderanno a mostrarsi piccoli brandelli del calcolo o renella e sopratutto sangue, elementi questi che devono far sempre difetto nella pura forma nefralgica.

A proposito del sangue nelle urine degli affetti da nevralgia renale tornerò

(20)

più tardi, quando discorrerò della ematuria neuropatica, che per alcune osservazioni sembra si possa accoppiare alla forma nevralgica.

La prognosi di una nevralgia renale, quando la diagnosi sia stata bene accertata, se è sempre fausta *quoad vitam*, non lo è quanto alla cessazione del dolore. Si trovano registrati dei casi nei quali la nevralgia è durata anni ed anni senza risentire affatto dalle cure che si mettevano in pratica: altri casi nei quali dopo un periodo più o meno lungo di sosta la nevralgia è ostinatamente tornata. Generalmente la prognosi andrà fatta tanto più favorevole quanto più è giovane il soggetto e recente la nevralgia. Di prognosi più benigna sono poi le nevralgie renali che insorgono in ragazze clorotiche con disturbi mestruali e nelle quali col migliorare dello stato generale scompaiono anche le nevralgie.

Per la cura sono specialmente da mettere in opera tutti i mezzi che la medicina dispone contro le altre nevralgie.

È però da notare che in questa di cui trattiamo il più delle volte rimangono insufficienti. Si debbono allora adoperare i tonici generali del sistema nervoso, migliorare la crasi sanguigna, curare le possibili alterazioni del ricambio materiale. A varie di queste indicazioni risponde la cura idroterapica che va esperimentata in tutti i casi di una certa durata. Dobbiamo rammentare in fine che una serie di casi ostinatissimi è guarita con la semplice scopertura del rene ed altri con la nefrotomia o con la incisione semplice della capsula.

Nevrosi angioneurotiche.

In questo gruppo vanno compresi tutti quei disturbi del rene che hanno per ragione d'essere una modificazione dell'appannaggio circolatorio in dipendenza del sistema nervoso. Abbiamo visto nella parte fisiologica quanto grande sia l'influenza che il sistema nervoso esplica sulla circolazione renale, modificandone la pressione e la velocità circolatoria e quindi anche la secrezione; non deve far meraviglia perciò se in questa sezione specialmente si raggruppano molti dei disturbi che andiamo studiando. I disturbi di innervazione vasale si esplicano in generale con modificazione sulla pressione e sulla velocità circolatoria ed è quindi logico il pensare che l'*albuminuria* ne deve essere la conseguenza; ma se il disturbo di circolazione va più avanti porterà con sè l'*ematuria.* Queste due sono le forme morbose che ora dobbiamo studiare.

I. *Albuminuria neuropatica.* — La fisiopatologia sperimentale aveva dimostrato la possibilità di albuminurie in seguito a lesioni del sistema nervoso; così Cl. Bernard, con la puntura del quarto ventricolo, ottenne oltre alla poliuria e mellituria anche albuminuria. Vulpian (21) ebbe albuminuria, oltre che dalla puntura del quarto ventricolo, anche col taglio e con l'eccitazione del simpatico. Artaud e Butte (4) riuscirono ad avere albuminuria provocando la nevrite del moncone periferico dello sciatico. Wolkenstein (22), Feinberg (23), Fiori (24) l'ottennero con la galvanizzazione; Capitan (25), Kemhadijan (26) con la faradizzazione. La

clinica confermò ed amplificò questi concetti della fisiopatologia sperimentale; così il Fischer (31) notò l'albuminuria in seguito a commozione cerebrale. Bartety e Duplay in seguito a frattura del cranio, Talamon la constatò in seguito a lesione organica del bulbo. Lannois e Mayet (27), Fiori (24) ed altri la studiarono in seguito all'accesso epilettico.

Furbringer (28) parla per il primo di albuminuria in seguito ad emozioni di carattere depressivo. In seguito De La Celle, Graainger, Stawart, Ralfe Johnson ed in ultimo Valensi (29) nella nostra Clinica e sotto la direzione del Rem-Picci ammisero e studiarono questa forma di albuminuria psichica che evidentemente è la più adatta a dimostrare l'influenza che il sistema nervoso esplica sui reni.

Anche le albuminurie da bagni freddi, dai vari autori che se ne sono occupati, ultimo dei quali e con molta competenza Rem-Picci (30) (*), sono riportate quasi generalmente a disturbi nervosi.

Tutte le albuminurie di cui stiamo parlando non presentano quasi interesse clinico giacchè sono di breve durata, scarsissime, e si esauriscono spontaneamente ed in breve tempo non lasciando apprezzabili lesioni nel rene. Invece un certo interesse lo hanno dal punto di vista pratico, ed uno altissimo dal punto di vista dottrinale patogenetico per tutti i problemi che si rannodano ad esse.

I caratteri comuni a tutte queste albuminurie da abnormi stimoli nervosi mi pare che si possano riassumere così:

a) insorgenza brusca a poca distanza dallo stimolo nervoso abnorme;

b) piccola quantità di albumina;

c) assenza (in rari casi presenza) di cilindri ialini;

d) assenza di cellule epiteliari del rene;

e) leggere e transitorie variazioni nella quantità delle urine durante il tempo dell'albuminuria (diminuzione, aumento);

f) nessuna influenza, nella maggior parte dei casi, sulla quantità delle urine delle 24 ore (a ciò fa eccezione la lesione organica o sperimentale del quarto ventricolo che porta, come è noto, aumento);

g) nessuna alterazione anatomica tangibile da parte del rene;

h) nessun risentimento permanente sul cuore;

i) cessazione del fenomeno o per crisi o per lisi ma in breve tempo.

Il problema che ci si affaccia ora alla mente è quello più arduo a risolvere vale a dire la patogenesi di queste albuminurie. Le discussioni dei vari autori, che si sono interessati dell'argomento, sono infinite: cerchiamo di vederci un po' chiaro e di stabilire quale crediamo più verosimile. Quando si pensa che il fenomeno in parola insorge rapidamente ed in generale rapidamente termina; quando si pensa che in seguito a siffatte albuminurie non permangono, almeno per le conoscenze che abbiamo fino al presente, alterazioni tangibili e perma-

(*) Nel lavoro di Rem-Picci trovasi raccolta con molta cura tutta la letteratura che possediamo sull'argomento.

nenti del rene; e d'altra parte se si pensa che le alterazioni circolatorie del rene hanno tanta parte nella produzione dell'albuminuria e che sono fra i fenomeni più facilmente redimibili, la mente corre naturalmente a quest'ordine di disturbi per spiegare le albuminurie da causa nervosa.

Ed infatti la maggior parte degli autori che si sono occupati di questo argomento sono d'accordo nel ritenere che il sistema nervoso provochi l'albuminuria soltanto con l'intermezzo dei nervi vasomotori. Vi sono alcuni, però, che non vogliono, per molte ragioni che verremo esponendo, ammettere un meccanismo siffatto; ed in ogni modo poi, essendo tante e così svariate le alterazioni del sistema nervoso che possono condurre ad una albuminuria, è logico pensare che il meccanismo patogenetico, che nei singoli casi la produce, può essere diverso e va nelle singole contingenze ricercato. Ne prenderemo in esame alcune.

Le albuminurie da causa psichica sono certamente quelle che più si prestano a questo studio come quelle sulla cui genesi puramente nervosa non corre alcun dubbio. Sono note, infatti, le obbiezioni portate, e con molto fondamento, sul meccanismo puramente nervoso di alcune altre albuminurie quali ad esempio quelle che si constatano in seguito ad accessi epilettici. In queste il fenomeno è molto più complesso e poco servono allo studio generale che andiamo facendo. Non e così per le albuminurie da causa psichica; una emozione, lo spavento, una forte impressione sensoriale, una grave preoccupazione sono fatti di loro natura tali che interessano esclusivamente il sistema nervoso centrale e quindi i fenomeni che ne conseguono si possono e si debbono rapportare soltanto a quel disordine primitivo.

Per spiegare queste albuminurie da emozione psichica, la maggior parte degli autori è concorde nell'ammettere un disturbo circolatorio del rene di origine vasomotoria; alcuni però oltre a questo pensano che vi sia uno stimolo abnorme dei nervi secretori; per altri, infine, è solo a questa alterazione dei nervi secretori che si dovrebbe l'albuminuria.

Il Senator non si pronunzia ma accenna ad una probabile azione dello stimolo psichico sulla circolazione. Fischer (31), per spiegare l'albuminuria che si ha in seguito a commozione cerebrale, pensa ad una paralisi riflessa dei vasi renali per la quale si avrebbe stasi ed anemia arteriosa. Furbringer (28) negli affetti psichici depressivi pensa che si abbia una ischemia generale del sistema arterioso e quindi una diminuzione di pressione nei glomeruli ed una ripienezza eccessiva del sistema venoso; di qui una cianosi acuta del rene e l'albuminuria. Lacorché e Talamon (32) ammettono tanto per queste albuminurie psichiche, quanto per quelle che succedono a lesioni sperimentali del sistema nervoso, l'origine vasomotoria. Goodart (33), Vanderpoel (34) si schierano per l'origine vasomotoria. Il Murri (35), nelle sue lezioni sull'emoglobinuria da freddo, parla delle diverse azioni che il sistema nervoso esercita sui reni ed emette l'ipotesi che, oltre ad una azione vasomotoria, ve ne sia una secretoria o trofica e forse ad ambedue può competere nei vari casi la produzione di albuminurie.

Il Valensi (29) dopo aver studiato abbastanza completamente 55 casi di albuminuria da causa psichica, fondandosi specialmente sulla quantità delle urine emesse

dopo lo spavento, quantità che molte volte è superiore alla norma, esclude che qui possa trattarsi di disturbi vasomotori ma crede che si tratti invece di un disturbo dei nervi secretori.

A dilucidare questo punto così importante della patogenesi dell'albuminuria da causa nervosa, ho creduto utile di ritornare al metodo sperimentale che, se ha lo svantaggio di dedurre le sue conclusioni da fatti che si osservano sugli animali e che non sempre si possono o si debbono riportare alla patologia umana, ha però il vantaggio indiscusso di poter semplificare e dirigere a nostro piacimento i procedimenti sperimentali, cosa che è molte volte difficile o impossibile nello esperimento clinico. Questo fatto è di una importanza capitale; perchè i fenomeni biologici sono di lor natura così complessi che, dallo studio sintetico di uno qualunque di essi non si può il più delle volte comprendere qual parte dei fenomeni osservati si riferisca ad una causa e qual parte ad un'altra.

Mi sono servito per produrre l'albuminuria delle notizie apprese dalla tesi di Capitan (25), il quale riuscì a rendere albuminurici i conigli, cui faceva udire dei colpi di rivoltella o che sottoponeva alla corrente faradica. Una volta constatato che il fenomeno albuminuria si provoca sempre con uno di questi metodi, ho cercato di influenzare il sistema vasomotorio per vedere se, nelle nuove provocate condizioni di circolo, si avesse ancora l'albuminuria.

Dalle numerose esperienze fatte tolgo alcuni protocolli che mi sembrano importanti: il pubblicarli tutti sarebbe un inutile ripetermi. Basta notare che ciascun fatto nuovo è stato controllato con almeno tre esperienze simili e posto come positivo solo quando i risultati singoli fossero concordanti (La numerazione delle esperienze l'ho fatta progressiva per comodità, lasciando però le date registrate nei protocolli).

Esperienza I. — Coniglio maschio nero. Peso kg. 3. 050. Urina di 36 ore cmc. 100/1021 alcalina, albumina ricercata con tutti i reagenti più delicati si è mostrata completamente assente.

Ore 15 1/2 del 2 gennaio. Si siringa e si tolgono dalla vescica 90 cmc. di urina, con peso specifico 1027, nella quale l'albumina è pure assente.

Ore 16. Si sparano nelle vicinanze dell'animale quattro colpi a polvere di una carabina di calibro 12.

Ore 16 1/4. Si ripone la siringa in vescica e si estraggono 2 cmc. di urina, nella quale la prova di Heller, il ferrocianuro e l'acido acetico svelano una discreta quantità di albumina.

Ore 9 del 3 gennaio. Si trovano nel recipiente 100 cmc. di urina con peso specifico di 1030 e che contengono albumina.

Ore 16 del 3 gennaio. Albumina assente.

Esperienza II. — Coniglio nero maschio. Peso kg. 3.

Si fasciano strettamente gli arti del coniglio e alle ore 16 del 9 gennaio si sparano 4 colpi di carabina come sopra.

Ore 16 1/2 Si siringa estraendo 3 cmc. di urina che contengono albumina in quantità più che apprezzabile.

Ore 8 ant. del 10 gennaio. Si trovano nel recipiente 90 cmc. di urina, con peso specifico di 1028 e che contengono traccie minime di albumina. Alle ore 15 dello stesso giorno si siringa di nuovo perchè non si trova urina nel recipiente e si trovano in vescica 30 cmc. di urina che non contengono più albumina.

Esperienza III. — Coniglia bianca. Peso kg. 2.500.
Non esiste albumina nelle urine.
4 febbraio 1904. Si iniettano alle ore 15, sotto la cute dell'addome, 3 milligrammi di adrenalina in soluzione fisiologica di cloruro di sodio.
Ore 15.20. Si sparano i 4 colpi come al solito.
Ore 15.30 Si siringa e si toglie 1 cmc. di urina che contiene traccie di albumina appena apprezzabili solo con il reattivo di Spiegler.
Ore 8 ant. del 5 febbraio. L'urina trovata nel recipiente non contiene tracce apprezzabili di albumina.

Esperienza IV. — Sullo stesso coniglio del peso di kg. 2.500, il giorno 8 febbraio si ripete l'esperienza.
Si iniettano 4 millgm. di adrenalina sotto cute alle ore 15 e mezza.
Ore 15.50. Si sparano i colpi di carabina come sopra.
Ore 16. Si introduce la siringa e si tolgono 2 cmc. di urina esenti di albumina.
L'albumina non compare neppure nelle successive urinate.

Esperienza V. — Coniglio femmina bianco, peso gm. 980.
12 gennaio, ore 15. Si siringa 90/1020, albumina assente.
Ore 15.30. Per circa 4 minuti si fa passare una corrente faradica nel corpo del coniglio fissato al tavolo, ponendo uno dei reofori all'attaccatura della zampa anteriore e l'altro sulla posteriore.
L'animale presenta delle vive contrazioni muscolari; ma si regola in modo la corrente che il coniglio non sia costretto mai a sospendere il respiro.
Ore 15.45. Si siringa di nuovo e si estrae poco più di 1 cmc. di urina che contiene albumina in quantità abbastanza rilevante.
Ore 20. Si trovano raccolti 8 cmc. di urina, nei quali l'albumina è ancora presente ma in piccole quantità.
Ore 8 del 13 gennaio. Urina 80 cmc. Peso sp. 1020. Albumina assente.

Esperienza VI. — Coniglio maschio fulvo, peso kg. 3.100.
Ore 14 del 22 gennaio. Si svuota la vescica e l'urina non contiene albumina. Si iniettano sotto cute millgm. 2 $^1/_2$ di adrenalina in 5 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.
Ore 14.10. Si applica per 5' la corrente faradica con le stesse precauzioni che nelle esperienze precedenti.
Ore 14.25. Si siringa di nuovo e si ottiene albumina in discreta quantità.

Esperienza VII. — Coniglio maschio. Peso kg. 2.700.
L'urina ha il peso specifico di 1023 e non contiene albumina.
Ore 15.35 del 25 gennaio. Si iniettano 4 milligm. di adrenalina nella consueta soluzione.
Ore 15.50. Corrente elettrica faradica con le stesse precauzioni e per 5'. Si ripone subito in gabbia e dopo pochi minuti urina spontaneamente 2 cmc. di urina. L'albumina è presente in tracce appena apprezzabili con i reattivi più delicati (Spiegler) e quindi in quantità infinitamente minore di quella rinvenuta nelle esperienze precedenti.

Esperienza VIII. — Coniglio maschio, peso kg. 2.500. Urina esente di albumina.
Ore 4 pom. Si iniettano 6 milligm. di adrenalina in 12 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.
Ore 4.13. L'animale è preso da un leggero tremore generalizzato a tutto il corpo. Si pone sull'apparecchio contentivo e gli si dà la corrente faradica. Si ripone in gabbia. Dopo pochi minuti urina 1.5 cmc. di urina che si dimostrano *privi* di albumina. Si siringa dopo due ore e si esaminano anche le urine raccolte durante la notte e non si rinviene mai albumina.
Il coniglio ha sostenuto la dose di 0.0024 di adrenalina pro kg.

Tralascio, come ho detto, di riferire tutte le numerose esperienze di controllo; mi basta di aver riportate queste, giacchè le altre non ne sarebbero che la copia. Debbo avvertire che la dose di adrenalina di gm. 0. 0024 pro kg. deve essere ritenuta come massima; infatti con essa ho avuto già qualche volta la morte dell'animale. La morte in questi casi è stata pressochè istantanea, preceduta da convulsioni generalizzate e da paralisi respiratoria che ha preceduto la cessazione dei battiti cardiaci. Nei casi, del resto di gran lunga più numerosi, nei quali il coniglio ha resistito a queste dosi, ho alcune volte notato in seguito un'escara al punto di iniezione: questa ha forse contribuito a diminuire la dose assorbita e quindi attiva. Le iniezioni endovenose di adrenalina sono state sempre istantaneamente mortali per qualunque piccola dose avessi impiegato.

Le conclusioni che si debbono trarre da queste esperienze sono le seguenti:

1° L'impressione uditiva di colpi d'arma da fuoco provoca sempre nei conigli l'albuminuria.

2° L'aumento di pressione provocato con la fasciatura degli arti non impedisce che il fenomeno albuminuria si abbia in seguito ai colpi di carabina.

3° Le iniezioni di adrenalina impediscono invece che si abbia l'albuminuria in queste circostanze.

4° La faradizzazione dei conigli provoca sempre albuminuria anche quando la corrente non sia stata così forte da disturbare la respirazione dell'animale.

5° Le piccole dosi di adrenalina iniettate sottocute prima della faradizzazione rendono meno evidente l'albuminuria.

6° Le dosi massime di adrenalina impediscono il fenomeno.

7° Il coniglio sopporta quasi sempre come dose massima quella di gm. 0.0024 pro kg.

8° Le iniezioni endovenose di adrenalina sono sempre istantaneamente letali per qualunque piccola dose si adoperi.

Da ciò, se io non m'inganno, viene una certa luce sulla patogenesi di queste albuminurie nervose; infatti se l'impiego di medicamento il quale agisce eminentemente sui nervi vasomotori basta ad impedire che dati stimoli (colpi, elettricità) producano l'albuminuria, è logico pensare che quelli stimoli agiscano precisamente sopra questo sistema. Nè può ritenersi che il semplice aumento di pressione generale prodotto dall'adrenalina sia valso a scongiurare l'albuminuria, giacchè abbiamo veduto che, quando meccanicamente cercavamo di aumentare la pressione, il fenomeno si aveva lo stesso: il che non avveniva quando i vasi si trovavano attivamente in stato di tonicità prodotta dal medicamento vasomotorio.

Con questo io non voglio escludere che in alcune contingenze l'albuminuria si abbia anche per disturbo secretorio o trofico; mi basta di aver dimostrato che si ha certamente per disturbo nervoso vasomotorio.

Non è il caso di parlare della cura di albuminurie siffatte. Sono fenomeni così transitori e dobbiamo dire anche così innocui, che si debbono del tutto trascurare.

(26)

II. *Ematuria neuropatica* (*). — Si deve intendere come ematuria neuropatica quella che non è legata all'esistenza di nessuna delle cause note come produttrici di questo fenomeno, anzi a nessuna alterazione tangìbile dell'apparecchio urinario. Così la intendeva Rayer che la chiamava essenziale; ma con questo non si deve pensare che l'ematuria sia allo stesso tempo sintomo e malattia. È chiaro che, se il sangue fuoriesce dai vasi renali per mescolarsi con le urine, questi vasi debbono trovarsi anche momentaneamente anche *funzionalmente* in uno stato patologico: ma questo stato patologico dei vasi renali non dipende da alterazioni anatomiche tangibili immanenti, sibbene da alterazioni transitorie di ordine dinamico.

La malattia, di cui l'ematuria essenziale è il sintoma, esiste, ma non è accessibile al coltello dell'anatomico o al microscopio dell'istologo, come non sono accessibili al coltello e al microscopio le alterazioni dinamiche delle cellule nervose cerebrali che producono un accesso isterico. Questo dico perchè da alcuni autori, che non vogliono ammettere l'esistenza di siffatte ematurie, si giuoca intorno al vocabile *essenziale* applicato ad esse come se con esso si volesse realmente intendere che in questi casi l'ematuria non dipende da causa alcuna, ma sussiste di per sè. Certo il nome di *essenziale* non è bene scelto, nè credo si debba conservare, ma il fatto di ematurie non legate ad alterazioni organiche tangibili dai nostri mezzi di osservazione esiste, come vedremo fra breve, e queste ematurie vanno studiate e classificate.

Io tra le varie denominazioni mi attengo a quella caldeggiata da De Giovanni che ha il vantaggio di accennare alla patogenesi.

Un capitolo completo su questo argomento mal si cercherebbe sui trattati di patologia renale più in uso. Senator (37) nel trattato di patologia speciale di Nothnagel parlando delle cause dell'ematuria renale mentre accenna ai traumi, ai calcoli, alle embolie, agli infarti emorragici, ai tumori, alle nefriti, alle trombosi venose, ai parassiti, alle diatesi emorragiche, all'emofilia anche localizzata ai soli reni, non parla di queste ematurie da causa puramente nervosa. Eguale lacuna trovo nel trattato di Charcot, Bouchard, Brissaud. Nel recente trattato di Ebstein, il Rosenstein (38) dedica una piccola appendice alle nevrosi del rene nel quale, in poche righe, accenna alle nefrorragie angioneurotiche senza darne però che una idea molto approssimativa, non discorrendo affatto della patogenesi ed incompletamente della cura.

Al contrario la letteratura medica riporta da lungo tempo esempi di ematurie le quali, non solo non sono legate a lesioni renali tangibili, ma per vari punti richiamano alla mente l'accidente di origine puramente nervoso.

Gli autori che hanno illustrato questi casi hanno tutti tentato di stabilirne la patogenesi. Rimando il lettore che avesse vaghezza di leggere per *extenso* le interessanti storie, agli autori che ne hanno riportati uno o più casi [(Latour di Orleans (39), Monneret (40), De Giovanni (36) (41), Lancereaux (42), Rho (43), Po-

(*) L'appellativo di ematuria neuropatica è caldeggiato da De Giovanni (36). Sinonimi: ematuria idiopatica, essenziale, parossistica, critica, dinamica.

liakoff (44), Klemperer (45), Grasghisk (46), Marcandino (47), Castan (48)]. Essendone occorso però uno alla mia osservazione credo utile darne qui brevemente la storia.

T., di anni 17, studente allievo di un collegio-convitto di Roma.

Il padre è morto giovane ancora per polmonite, era di carattere facilmente impressionabile ed in seguito a patemi d'animo andò per lungo tempo soggetto a vari disturbi nervosi che ricordano il quadro della nevrastenia.

La madre è vivente, di costituzione uricemica, va soggetta spesso a dolori articolari, tende alla pinguedine; il di lei sistema nervoso, senza presentare i solenni disturbi della isteria, non è certo funzionalmente molto equilibrato. Si impressiona facilmente ed esageratamente alla benchè minima malattia dei suoi figliuoli, e la sua affettività per questi trascende enormemente i limiti del soggetto sano.

Essa è andata soggetta a metrorragie piuttosto profuse, di alcune delle quali si trovò la ragione in vegetazioni polipose benigne del collo uterino; ma di altre, come ad esempio dell'ultima da me curata, questa ragione faceva difetto.

Non sembra che nei genitori vi sia stata lues. Le sorelle del paziente godono buona salute.

Il nostro giovane, nato di parto a termine, ha avuto allattamento mercenario; ha sofferto il morbillo dal quale è guarito in pochi giorni. Fino all'età di 12 a 13 anni il bambino è cresciuto un po' lentamente, però nella estate del '98 cioè all'età di 14 anni sviluppò rapidissimamente fino a raggiungere in poco tempo l'altezza di metri 1. 74. Mentre il suo sistema osseo si sviluppava così rapidamente, il sistema muscolare non lo seguiva di pari passo, si manteneva direi quasi infantile. Il T. presentò in quest'epoca un'andatura del tutto speciale; marciava incurvando le spalle in avanti e muoveva lateralmente la testa accompagnando con essa i movimenti del tronco. Il disturbo dell'andatura andò migliorando col tempo man mano che la muscolatura del T. andò acquistando di volume e di forza. Entrato per tempo agli studi, fu ammesso a compire il ginnasio e il liceo in uno dei migliori collegi convitti di Roma, nel quale, oltre alla sana educazione morale ed intellettuale, è curata con ogni diligenza l'igiene e lo sviluppo fisico dei giovani. Il T. è stato sempre bene ad onta che si desse a studiare forse eccessivamente.

L'anno scolastico 1901 (faceva la 1ª liceo) è stato per lui più gravoso e, per mantenersi fra i primi del corso, duplicò le ore di studio tanto che si privò molte volte delle ore di uscita per rimanere al tavolino; sopportava bene le fatiche intellettuali che a suo dire non influivano affatto sul suo stato fisico.

Sta il fatto che, verso il mese di aprile, il giovane cominciò ad avvertire che lo studio così intenso gli dava noia: si sentiva stanco intellettualmente, e dopo poche ore di lavoro avrebbe avuto il desiderio di smettere se, il pensiero della prossima fine dell'anno scolastico, non lo avesse trattenuto allo studio. A ciò si aggiungeva la preoccupazione di guadagnarsi il passaggio senza esami ed il suo lavoro diveniva più che mai intenso, febbrile. Verso la fine di aprile si modificò il suo stato psichico: di carattere generalmente allegro, il ragazzo divenne triste senza che lui stesso sapesse trovarne la ragione, e la tristezza arrivò al punto che varie volte fu costretto di piangere. Il lavoro intellettuale ad onta di ciò proseguiva intenso, gli era di peso; fisicamente si sentiva indebolito.

Il giorno 2 giugno passeggiò lungo tempo al sole e tornò in casa molto sudato, si denudò e si lavò con acqua fredda il capo ed il petto; non ne risentì danno nè in quel giorno nè nei seguenti. Il 6 giugno si alzò al mattino come al solito: andato ad emettere urina, notò con sorpresa che essa era rossa come sangue.

Nessun sintoma speciale aveva accompagnato l'emissione, il getto si era compiuto regolare come al solito, la vescica si era svuotata completamente senza tenesmo, senza dolore.

Il ragazzo non rilevò subito il fatto ai suoi superiori, ma solo durante la

giornata quando, nelle successive emissioni di urina, notò che queste divenivano sempre più scure fino al rosso nero. Allora fu messo in letto.

Lo stato subbiettivo del malato era buono, salvo quella stanchezza che accusava anche nei giorni precedenti ed un leggero indolenzimento della regione renale sul quale non aveva però portato neppure la propria attenzione. Durante la giornata del 7 giugno le cose passarono così: le urine furono più o meno intensamente rosse, lasciavano un sedimento rosso nerastro e non si chiarivano neppure dopo sedimentate: nella giornata gli furono fatte iniezioni di ergotina e clisteri di gelatina.

Io vidi l'infermo la prima volta il giorno 8 a sera. Subiettivamente non accusava nulla di particolarmente degno di nota nè a carico della vescica nè a carico dei reni o dell'uretra. All'esame obbiettivo nulla di anormale si riscontrava nei visceri toracici e addominali: solo la palpazione bimanuale delle regioni renali riusciva un po' dolente, ma non sempre e non sempre dallo stesso lato.

Anche l'esame del sistema nervoso riuscì negativo. Un campione di urina emessa il giorno 8 giugno dava il seguente reperto:

Peso specifico 1025. Acida. Colore nero rosso Torbida. Albumina 6 per mille. Lasciata sedimentare si aveva un voluminoso sedimento rosso bruno e la parte superiore non si chiariva; non si notarono coaguli neppure 24 ore dopo.

All'esame microscopico del sedimento si rinvenne enorme quantità di emazie ben conservate, divise le une dalle altre e leucociti in rapporto con le emazie.

Lo svolgimento della forma morbosa fu il seguente, come ricavo dai diarii registrati allora:

9 giugno. Urina 800 cmc. Peso specifico 1025, nero-rossa, albumina 7 per mille, sedimento come sopra. Le singole urinate della giornata lasciate in vasi separati non differirono sensibilmente una dall'altra L'infermo non accusò nulla di nuovo, dormì poco durante la notte, del resto si sentì bene. Ebbe appetito.

Terapia Feci proseguire gli enteroclismi di gelatina ma aggiunsi un'iniezione di stricnina.

10 giugno. Urine 1000 cmc. Peso specifico 1025. Colore nero rosso Le singole urinate non hanno differito una dall'altra; il reperto microscopico del sedimento è identico; l'esame batterioscopico per i bacilli di Kock riesce negativo.

Dieta: latte e farinacei.

Terapia: Clisteri di gelatina; iniezione di stricnina.

11 giugno. Urine 1200 cmc Peso specifico 1022. Colore nero rosso: nel sedimento dei coaguli cruorosi sottili non ramificati. All'esame del sedimento nulla di nuovo.

L'infermo si sente un po' abbattuto: il colorito delle mucose visibili è appena più pallido dell'ordinario, non si ha cefalea, non sussurro alle orecchie. All'ascoltazione del cuore si ode un leggero dolce rumore di soffio sistolico che si avverte meglio alla base del cuore: i toni sono conservati normali. Verso le 9 pomeridiane l'infermo è preso da dolore, sul principio modico, ma che ben presto è aumentato d'intensità, in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome. Il dolore non si irradia nè posteriormente, nè al testicolo, è continuo, fortissimo ed accompagnato da nausee e da desiderio insoddisfatto di defecare. Il dolore dura in complesso un paio d'ore e cessa colla somministrazione della morfina. Durante la notte l'infermo è destato da un altro accesso doloroso di minore intensità del primo e di più breve durata e che ha gli stessi caratteri del precedente.

Dieta come la precedente.

Terapia. Si sospendono i clisteri di gelatina; si aumenta a 2 milligm. la stricnina per iniezione.

12 giugno. Urine 1600 cmc Peso specifico 1020, colore rosso scuro quelle del mattino; nero rosso quelle delle ore pomeridiane e della notte. Albumina 3 per mille, sedimento identico

Dopo gli accessi dolorosi di ieri sera l'infermo ha potuto riposare; è però molto debole. Nulla di nuovo a carico del cuore.

13 giugno. Urine 2600 cmc Peso specifico 1018. Albumina 1.50 per mille. Le urinate della mattina sono rosso scure, quelle delle ore pomeridiane e della notte tornano brune. La colorazione un po' meno intensa delle urine è in rapporto con

l'aumento della quantità dell'acqua e non con la diminuzione del sangue. Del resto nulla di nuovo.

Dieta come sopra.

Terapia. Iniezioni di 2 milligm. e mezzo di stricnina.

14 giugno. Le urine emesse nella mattina del 14 giugno erano identiche a quelle dei giorni scorsi, cioè di colorito *nero-rosso;* verso il mezzogiorno emise urine dello stesso colore, poi non ebbe più volontà di emetterne fino alle ore 9 e mezza pomeridiane, quando emise circa cmc. 190 di urina *giallo-chiara.* La differenza di colore fra la penultima urinata e questa era così grande da impressionare quei di famiglia, sebbene fossero stati da me avvertiti della possibilità di questo fatto. Le orine dunque di questa giornata si dividono in due parti di cui ecco le analisi:

I parte cmc. 1000. Peso specifico 1020. Color rosso-nero, acida. Albumina 5 $^{0}/_{00}$. Enorme quantità di sangue. Qualche coagulo cilindrico sottile non ramificato come nei giorni scorsi.

II parte (urine della sera e della notte), cmc. 580. Peso specifico 1018. Acida. Color giallo chiaro, limpido. Albumina tracce minime. I fosfati per la prova del sangue sono appena rosei: il sedimento ottenuto con la centrifugazione mostra scarse emazie ben conservate. Poche cellule delle vie urinarie, nessun elemento renale.

Dieta come sopra.

Terapia. Iniezioni di stricnina.

15 giugno. Urina cmc. 1500. Peso specifico 1020, color giallo-scuro. Albumina tracce minime. Scarsissimo sedimento sanguigno.

Dieta. Carne, uova, latte.

Terapia. Iniezioni di stricnina.

16 giugno. Urine cmc. 1800. Peso specifico 1018. Giallo-pallide torbide durante la mattina, nel pomeriggio giallo-scuro tendente al color lavatura di carne. Le urine della mattina sono acide, contengono albumina in tracce appena apprezzabili; con la prova di Heller il sangue è negativo: centrifugate dimostrano pochissime emazie. Le orine delle ore pomeridiane contengono albumine in tracce più evidenti La prova dei fosfati per il sangue è nettamente positiva e nel sedimento anche ad occhio nudo si dimostra la presenza del sangue. Al microscopio non si vedono elementi renali ma solo emazie. L'infermo si leva da letto per qualche ora: si sente bene, l'appetito è normale, le digestioni si compiono normalmente.

Terapia. Iniezioni di stricnina.

17 giugno. Urine cmc. 1200. In quelle emesse al mattino non vi è albumina neppure col reattivo di Spiegler: in quelle del pomeriggio e della notte ne contiene in tracce evidenti. Nella stessa maniera si comporta il sangue. Anche oggi si fa levare di letto.

Terapia. Iniezioni di stricnina.

18 giugno. Da questo giorno le orine sono state sempre giallo-chiare, acide; non hanno contenuto albumina neppure in minime tracce, nè sangue.

Il T. ha ricominciato la sua vita di studioso tanto che pochi giorni dopo ha potuto sostenere due esami con esito brillante. La debolezza psichica è completamente svanita, così che anche parecchie ore di studio non lo affaticano. Il suo carattere è tornato allegro come era per lo innanzi e non ha più avuto quelli accessi di melanconia che ho descritto.

Aggiungerò che da allora ad oggi, cioè alla distanza di circa tre anni, io ho riveduto molte volte il T., che mi ha assicurato non avere più avuto mai nulla di simile. Ha potuto studiare sempre alacremente; non ha avuto più le turbe psichiche a carattere depressivo come allora, ed il suo fisico non risente per nulla degli accidenti di tre anni or sono.

Stimo sufficienti pochissime parole a dilucidazione del caso clinico sopra riportato. Nessun dubbio che l'ematuria non sia stata renale. La mancanza di disturbi della urinazione, gli scarsi coaguli trovati una volta sola, i cilindri

ematici, allorquando la quantità del sangue fattasi minore permise l'osservazione, la colica ureterica per il probabile passaggio di coaguli sanguigni, l'indolenzimento delle ragioni renali ci fanno certi che l'emorragia avvenne nei reni. Quale la causa? Non un tumore del rene del quale mancarono i precedenti e manca ora che scrivo, a tanto tempo di distanza, la prova evolutiva. Non una calcolosi perchè l'emorragia avvenne improvvisamente violentissima così da colorire in nero le urine mentre non avevano preceduto mai, nè sono in appresso mai venute coliche nefritiche. La colica, che afflisse il paziente qualche giorno dopo l'inizio della ematuria, trova la sua spiegazione naturale nel passaggio del coagulo che ripeteva lo stampo degli ureteri. Di più l'esame delle urine non ha fatto rilevare nè allora, nè in seguito nulla che potesse far pensare a litiasi renale. Non si può trattare di parassiti di cui non si è trovata traccia. Dunque si doveva pensare al disturbo vasomotorio. Per questo depongono i precedenti anamnestici remoti e prossimi dell'infermo. La grave depressione psichica in cui si trovava da più giorni causata dal *surmenage* intellettuale; e con questo concetto si accorda la comparsa brusca della ematuria non accompagnata da alcun altro disturbo, e sopratutto la sua scomparsa rapidissima, *per crisi*, la quale non può avere altra spiegazione se non si vuol ricorrere al sistema nervoso. Ma in favore di questa patogenesi ci sembra che collimi perfettamente anche il criterio terapeutico. Dei medicamenti impiegati quello dal quale certamente si è avuto vantaggio fu la stricnina; ora non esiste, che io mi sappia, altra emorragia che possa trovare giovamento da questa, se non sia legata a disturbi di innervazione. Vedremo in seguito quale potrà essere il meccanismo patogenetico che si deve con maggior probabilità ammettere in questi casi.

Dalla lettura delle numerose storie cliniche, analoghe a questa che mi è occorsa, che si trovano oramai nella letteratura medica, mi sembra che oramai si debba esser certi della esistenza di queste ematurie non legate ad alterazioni tangibili di dati organi.

Nè francamente comprendo come Doreaux (49), Boursier (50) e finalmente Malherbe e Leguen (51) nel rapporto alla IV sessione dell'Associazione francese di urologia del 1899 hanno potuto mettere in dubbio l'esistenza di questa importante forma morbosa. Questi autori classificano tutti i casi di ematurie diagnosticati come essenziali in tre categorie e cioè le osservazioni puramente cliniche, quelle anatomiche con lesioni apprezzabili, e quelle anatomiche senza lesioni. Quanto alle osservazioni puramente cliniche pensano che tutte siano passibili di varie interpretazioni e nessuna serva ad appoggiare con sicurezza la dottrina della ematuria essenziale. Le osservazioni con reperto positivo anatomico servono mirabilmente agli autori per sostenere la propria tesi della inesistenza di ematurie senza reperto anatomico. Essi dicono: la ragione anatomica delle ematurie esiste sempre, però in alcune circostanze essa può essere scoperta soltanto con somma difficoltà. Restano solo a provare l'esistenza di ematurie siffatte le osservazioni con reperto anatomico negativo, ma queste essi riducono solo a 4 o 5 casi e nelle conclusioni, anche per questi, non vogliono ammettere nè l'origine emofiliaca nè l'influenza del sistema nervoso.

Ora a me sembra che le osservazioni di ematurie diagnosticate come neuropatiche e che al tavolo anatomico furono trovate dipendenti da una causa anatomica, null'altro provino se non che, in quei dati casi, la diagnosi fu sbagliata. Chi si proverebbe a disconoscere l'esistenza di accessi convulsivi non legati a lesioni istologiche del cervello tangibili dai nostri mezzi d'osservazione solo per il fatto che per alcnni casi diagnosticati per isterismo, fu trovata poi una ragione organica? Invece, a mio parere sia i casi con reperto anatomico negativo, sia le osservazioni puramente cliniche ma ben fatte, sono più che sufficienti a stabilire la patogenesi di questa forma morbosa. Del resto anche la fisiopatologia sperimentale ci fa certi della possibilità di questa malattia.

Sulla scorta pertanto degli autori che più sopra abbiamo citato e di Guyon (52), Loumeau (53), Naunyn (54), Newmann (55), Hamel (56), Tedenat (57), Reliquet (58), Reuillout (59) ed altri, non resta difficile ora di tracciare un quadro clinico sintetico di questa forma morbosa.

Il soggetto è in generale piuttosto giovane, sebbene alcune storie si riferiscano ad individui al disopra dell'età matura; gli antecedenti del malato offrono nella maggioranza dei casi una discreta labe nervosa, ma in altri non si rinviene nulla di particolarmente degno di nota.

Possono essere preceduti, e nella maggioranza dei casi sono in realtà preceduti, nel soggetto, altri disturbi nervosi (nevralgie, cefalea, depressione psichica). L'attacco ematurico viene anzi quasi sempre in seguito ad uno stato d'animo a carattere depressivo. Alcune volte è la collera che ha preceduto, spessissimo qualche grave preoccupazione o qualche serio patema d'animo.

L'insorgere dell'ematuria è brusco e non è accompagnato da alcun altro sintoma speciale, nè a carico dei reni (non coliche), nè a carico degli organi di eliminazione (non iscuria, non tenesmo vescicale); l'infermo in generale si avvede di essere ematurico solo per caso, osservando le proprie urine. L'ematuria è abbondante così, che il colore delle urine è prettamente rosso od anche rosso-nero. Le minzioni successive non si succedono nè più ravvicinate nè più distanziate dell'ordinario, e sono tutte su per giù ugualmente colorate; ma anche qui le urine della sera e della notte contengono più sangue di quelle del giorno. L'ematuria si può avere in una sola minzione e subito scomparire, ovvero in due minzioni successive soltanto; può divenire più immanente e durare più giorni, anche settimane, mesi, fino a rendere l'ammalato profondamente anemico. Si può avere una forma intermittente della ematuria e i due attacchi così distanziati tra loro, che le orine intermedie siano perfettamente normali. Nelle orine il sangue si trova con tutti i suoi elementi istologici nelle proporzioni che essi hanno nel torrente circolatorio; l'albumina non supera in quantità quella dovuta alla quantità del sangue.

Nel sedimento il sangue è ben conservato; si possono rinvenire dei cilindri ematici, non si trovano altri elementi anormali. Il sangue alcune volte può coagulare, ma in generale non *in toto*; solo si trovano dei coaguli fini nastriformi che sono emessi come tali dalla vescica e che forse si sono formati più in su nei bacinetti o negli ureteri.

Nei giorni che seguono l'inizio della ematuria, gli infermi possono provare dei dolori a tipo di colica renale, e questo è uno dei punti più delicati per la diagnosi. Infatti è noto quanto spesso i calcoli renali si manifestano a noi solo a mezzo dell'ematuria, e se nel corso di questa insorgono anche dai dolori, è chiaro come si sia inclinati a pensare piuttosto alla calcolosi che non al disturbo vasomotorio.

Eppure in alcuni casi, come nella osservazione mia personale, anche col dolore renale bisogna mantenere fissa la diagnosi di ematuria neuropatica. Questa colica è dovuta al passaggio nell'uretere di qualche grumo sanguigno; anzi la presenza di uno di questi grumi nel fondo del vaso dopo una colica deve servire di criterio differenziale fra l'una e l'altra cagione.

All'infuori dell'ematuria gli infermi non hanno altre sofferenze, anzi si sono notati dei casi nei quali ad onta di una lunga ematuria lo stato florido dei malati non era punto cangiato. Ciò richiama certamente alla mente le emorragie (emottisi, ematemesi) delle isteriche che sono quelle le quali, in generale, meno danno arrecano alla salute delle pazienti. Però in altri casi l'anemia secondaria succrescente può essere compagna anche di queste emorragie che, qualora si protraggano molto a lungo, possono condurre anche alla morte. Nella maggioranza dei casi però è la guarigione che pone termine alla forma morbosa. Questa si può avere per lisi e cioè le urine pian piano divengono meno rosse, contengono meno sangue e finalmente in tre, cinque giorni o anche di più, ritornano alla norma.

In altri casi invece, e questi sono quelli che provano meglio di ogni altro la patogenesi dell'affezione, la guarigione si ha per crisi. Dopo cioè una orinata intensamente colorita dal sangue se ne ha un'altra che ne è quasi scevra del tutto. Qualche emazia certamente si ritrova anche in questa orina, ma in ogni modo la differenza di colore è tale che colpisce in modo sorprendente.

Il caso che ho avuto l'opportunità di studiare e che più sopra ho riferito è uno di questi.

Questa in brevi tratti è la sintomatologia ed il corso di questa singolare malattia.

La *diagnosi* di ematuria nevropatica è però una delle più difficili e che può recare sgradite sorprese. I molteplici casi riferiti, nei quali all'indagine anatomica fu trovata una lesione organica del rene, ci debbono far armare di grande prudenza nel formulare il diagnostico. Come guida alla esatta diagnosi credo che ci possono essere utili le considerazioni seguenti:

Poco o nulla si ricava dal sesso del soggetto sebbene sembri che negli uomini sia un po' più frequente che non nelle donne a differenza di altre nevrosi renali.

L'età pure poco o nulla ci può servire di guida; in generale però è l'età virile nella quale si riscontra e perciò nè in bambini nè in vecchi. Invece è sommamente importante l'ereditarietà nervosa e i precedenti nervosi del soggetto; inoltre bisogna indagare lo stato psichico dell'infermo al momento o poco prima che insorgesse l'ematuria (depressione psichica, collera, preoccupazione, stati d'ansia). Debbono mancare, naturalmente, tutte quelle cause fisiche (corsa,

salto, ballo) che invece si possono ritrovare nelle anamnesi di ematurici calcolosi, come pure deve mancare nei precedenti qualunque accenno a colica renale.

L'insorgere brusco senza sintomi concomitanti, il corso brevissimo o intermittente ovvero il prolungarsi dell'ematuria con relativo benessere del paziente sono altrettanti criteri che servono alla diagnosi; a questi si deve aggiungere, come ho fatto notare più sopra, il terminare per crisi. Non ci debbono far fuorviare dalla posta diagnosi di ematuria neuropatica, la presenza di dolori a tipo colico anche forti, che insorgano *dopo* iniziata l'ematuria, quando questi dolori si possano porre in rapporto con la eliminazione di coaguli cruorosi che abbiano la forma degli ureteri. Non mi sembra invece che sia criterio diagnostico la mancanza di coaguli sanguigni nelle urine giacchè, sebbene qui si tratti fondatamente di fuoriuscita di sangue per diapedesi, pure penso che anche nelle emorragie senza lesione apparente dei vasi si può, quando la quantità di sangue emesso sia molto abbondante, avere la formazione di coaguli. Finalmente il criterio terapeutico può e deve avere grandissimo valore per la diagnosi; in alcuni casi è così netta la risposta del miglioramento all'impiego di un rimedio nervino che realmente il fatto può paragonarsi ad un esperimento di fisiopatologia.

In alcune delle storie registrate nella letteratura come anche in quella mia personale, il rimedio che si è veduto avere un'azione decisiva sulla ematuria è la stricnina. Ora come potrebbe essa agire se non si trattasse di ematuria da lesa innervazione?

La diagnosi differenziale va portata sopratutto con la calcolosi e con i tumori del rene che sono le due malattie che più facilmente danno l'emorragia renale, pur conservando per il resto normale la composizione delle urine.

Non parliamo della ematuria da nefrite perchè lo speciale reperto delle urine la farà subito riconoscere.

Per l'ematuria da calcolosi i precedenti di coliche renali, le circostanze nelle quali l'emorragia cominciò (movimento brusco, salto, cavalcare, ecc.), la mancanza di sintomi nervosi precedenti o concomitanti, la continuità del fenomeno, la presenza di renella o di sali nel sedimento saranno tutti criteri che ci porranno sulla via di questa diagnosi. Per il tumore l'età del soggetto, la presenza di un altro tumore nel corpo, la palpazione del rene, i precedenti anamnestici ci serviranno di guida.

Patogenesi. — Ciascuno degli autori che hanno avuto occasione di studiare qualche caso del genere, ha tentato di dare una spiegazione patogenetica degli importanti fenomeni che osservava. E per tralasciare i più antichi ed attenerci solo alle osservazioni più complete ed esatte, dirò che in generale tutti sono concordi nell'ammettere un disturbo nella innervazione dei vasi renali; poche varianti esistono sul modo di concepire tale disordine nervoso. De Giovanni (41) pensa ad una paralisi vasomotoria che produca stasi nei capillari donde l'emorragia. Lancereaux (42), a spiegare tutte le emorragie che possono intervenire tanto nei reni quanto negli altri organi per influenza del sistema nervoso, sia che questo venga organicamente leso, sia che la lesione sia soltanto funzionale, dice che il fenomeno emorragia si può avere tanto per dilatazione quanto per restrin-

gimento dei vasi di un dato territorio; crede che l'emorragia si compia nella maggior parte dei casi per diapedesi e non per rottura di vasi.

Klemperer (45) dice che una eccitazione dei nervi vasali non potrebbe spiegare l'ematuria nei casi nei quali questa dura molto a lungo; invece nulla si oppone ad ammettere che l'emorragia segua per paralisi dei nervi vasocostrittori.

La paralisi di questi conduce all'ampliamento dei vasi, all'iperemia, al rilasciamento delle cellule parietali che permette la fuoriuscita del sangue. Come si ammette l'insorgenza di edemi angioparalitici, così si deve ammettere quella di emorragie. Anche Sokoloff (60) ammette una paralisi vasomotoria. Egli fa notare che i vasi sono sempre in uno stato di tensione permanente; infatti tagliando ad esempio il plesso renale come fece Setschenoff, si vede la dilatazione paralitica delle arterie e il conseguente aumento di pressione nei capillari e la fuoriuscita di sangue da questi. Del resto anche la fisiopatologia sperimentale si accorda con queste vedute. Brown Sequard, Schiff, Vulpian, Ebstein, Ewald, ledendo vari punti dei centri nervosi, provocarono emorragie a distanza in organi sani. Per spiegare le quali Brown Sequard ed Ebstein pensarono ad una eccitazione dei nervi vasomotori che portasse aumento di pressione e quindi rottura di vasi. Vulpian invece e più giustamente che con tali lesioni nervose si provochi una paralisi dei centri vasomotori, con che diminuisce il tono dei vasi, questi si riempiono soverchiamente, donde l'emorragia. A conferma infine di questa ipotesi che mi sembra la più accettabile a spiegare le ematurie neuropatiche, depongono alcune osservazioni anatomiche di Capitan (25), che dopo intensa faradizzazione dei conigli ottenne ematuria e all'esame necroscopico notò che tutti i visceri addominali compreso il rene erano oltremodo congestionati. Dobbiamo dunque ritenere che nei casi di ematuria neuropatica avvenga un disturbo paralitico dei nervi renali vasimotori. La pressione sanguigna generale mantenendosi normale ne consegue, per la diminuita tonicità dei vasi renali, uno stato di congestione passiva dei reni, onde l'ematuria. Questo modo di interpretare il fenomeno trova una conferma nelle cognizioni acquisiteci da Cohnheim e Roy (61) circa la relativa indipendenza dello stato di circolazione del rene da quella generale sotto l'influenza di vari agenti.

Cura. — Una volta stabilita la diagnosi di ematuria nevropatica, la cura deve andare diritta alla causa patogenetica.

È chiaro che il riposo in letto sarà necessario in primo luogo. La dieta non deve essere così assoluta ed esclusiva come in ematuria da calcolosi o da nefrite; invece senza essere irritante per i reni la dieta dovrà essere sopratutto sostanziosa, sia per non debilitare di più quell'organismo che è in preda a perdite sanguigne, sia ancora perchè il disturbo dinamico dei vasomotori richiede il rifornimento abbondante di materiale nutritivo.

Quanto ai rimedi interni il De Giovanni propone la fava del Calabar o il suo alcaloide, la stricnina, e nel mio caso è solo dall'impiego di questa che posso dire di aver avuto un reale vantaggio; sono da adoperare anche la segala cornuta o l'ergotina; efficaci riusciranno i preparati di capsule surrenali e l'adrena-

lina; inutili riescono l'acido gallico, l'acido tannico; non pare che la gelatina abbia effetto. Il Lancereaux vanta molto l'azione del chinino. Inoltre la terapia fisica potrà essere provata con vantaggio; è specialmente dalla idroterapia sotto forma di docce fredde nella regione renale che credo si possa sperare qualche risultato, come pure dal termocauterio trascorrente nella regione dei reni. Riassumendo diremo che sono da adoperare tutti quei mezzi che si stimano capaci di influenzare l'appannaggio nervoso del rene.

(*Continua*).

III.

Clinica pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal prof. L. Concetti

Contributo allo studio delle lesioni del rene nella difterite

per il dott. MARIO FLAMINI, assistente.

Le lesioni renali che si osservano nella difterite sono state studiate da parecchi autori, ed in tutti i trattati esse sono descritte più o meno diffusamente. Però non sempre gli autori sono d'accordo nel dare la medesima importanza alle varie alterazioni osservate, e, mentre alcuni, quali il Falsenthal, il Bernhard, l'Heubner, il Ribbert ed altri danno maggior peso alle lesioni dei tuboli, altri fanno notare che anche le lesioni glomerulari non sono infrequenti nè trascurabili. Inoltre mentre il Ribbert afferma che la parte del sistema canalicolare più colpita è il tubolo contorto e l'ansa di Henle, l'Heubner ritiene che questo fatto non sia costante, ma che la localizzazione della lesione pel parenchima non sia sempre nel medesimo tratto del sistema canalicolare. Ad ogni modo si può pensare che forse la diversità di grado e di sede delle varie lesioni osservate possa essere in rapporto con la gravezza o con la durata del processo difterico. Così Mya ritiene che quando il bambino muore all'inizio della affezione, le lesioni che si riscontrano sono meno evidenti e consistono essenzialmente nella iperemia e nel rigonfiamento delle cellule degli epiteli dei tuboli e dei glomeruli, mentre, quando il processo è più avanzato, quando cioè le tossine hanno avuto campo di esercitare una azione più lunga sul rene, allora gli epiteli presentano alterazioni più evidenti. Sarebbe anche interessante di stabilire se

esista un certo rapporto fra le lesioni renali e le condizioni dell'urina, poichè se ciò fosse dimostrabile, si potrebbe con maggiore o minore probabilità diagnosticare lo stato del rene in un bambino difterico Esiste o no relazione fra la presenza maggiore o minore di albumina e le lesioni glomerulari, oppure fra il reperto più o meno abbondante del sedimento e le lesioni del parenchima del rene?

Tale questione meriterebbe certo uno studio accurato, e per rispondervi in maniera esauriente occorre l'osservazione di una casuistica abbondante. Ho potuto, durante un periodo di circa un anno, esaminare microscopicamente parecchi reni di bambini morti in seguito a difterite, ed ho creduto bene di raccogliere queste osservazioni poichè esse non mi sembrano prive di interesse, tanto più che la maggior parte di esse si accompagnano all'esame dell'urina durante la malattia, e quindi offrono agio ad alcune deduzioni atte a delucidare in gran parte la questione sopra esposta.

D'altra parte ho esaminato sistematicamente l'urina di un buon numero di difterici, ed ho creduto utile riferire brevemente i risultati di queste osservazioni, poichè mi sembra che possano permettere alcune deduzioni atte a renderci un criterio abbastanza preciso sulla frequenza delle lesioni renali, ed a fornirci alcuni dati che possano, in un certo qual modo, contribuire ad illuminarci nello sfudio prefissoci.

Sono state esaminate le urine di 70 bambini difterici, nei quali la diagnosi di difterite si può ritenere sicura sia in base ai sintomi clinici evidenti, sia anche all'esame batteriologico che nella maggior parte di essi è stato praticato. In alcuni di questi la ricerca è completa, in altri ciò è stato impossibile a causa della scarsa quantità di urina raccolta. Ad ogni modo debbo dire che in tutti questi casi è stato esaminato il sedimento dell'urina in maniera accurata, e che, generalmente, tale esame è stato fatto non una sol volta, ma ripetutamente nei vari giorni di degenza.

La quantità dell'urina è stata raccolta sistematicamente in 22 bambini, ed in questi è stato studiato pure il peso specifico. Il numero relativamente piccolo di questi casi si deve alla difficoltà che si incontra per la raccolta di tutta l'urina delle 24 ore in un bambino. La quantità dell'urina si è mantenuta normale in 11 bambini (50 %) mentre negli altri 11 si è avuta diminuzione più o meno notevole. La diminuzione della quantità dell'urina si può dire però che in genere non è stata molto notevole, e posso affermare che di rado ho potuto osservare dei casi di oliguria veramente spiccata. Solo in 4 casi, sopra circa 300 bambini difterici osservati durante questi due ultimi anni si ebbe un'anuria completa, e tutti questi terminarono con la morte. La diminuzione dell'urina a volte si è presentata in maniera saltuaria, poichè in alcuni casi si è avuto un ritorno alla quantità normale per qualche giorno, e poi di nuovo una diminuzione più o meno duratura.

La diminuzione dell'urina il più delle volte si accompagna a presenza di albumina nell'urina stessa, poichè degli 11 casi nei quali è stata osservata oliguria 10 presentavano albuminuria, ed in un solo non fu possibile riscontrare l'albumina nei vari giorni di degenza all'ospedale.

Spesso la oliguria è cessata col cessare dell'albuminuria, altre volte invece è stata meno duratura di quest'ultima.

Il peso specifico generalmente è aumentato. Questo è stato da me studiato sistematicamente in tutti i casi nei quali fu studiata pure la quantità dell'urina. L'aumento fu osservato in 16 casi nei quali tutti fu superiore a 1023-1024, mentre in soli 4 casi fu all'incirca normale. Quindi il peso specifico è stato più alto anche in parecchie urine nelle quali la quantità era stata normale. In 3 casi si osservò un maximum di 1030-1031. Del resto conviene dire che in genere la diminuzione dell'urina non è stata proporzionale all'aumento del peso specifico, ma che quest'ultimo è stato maggiore. Forse l'altezza del peso specifico si deve in parte all'aumento dell'urea che si osserva nell'urina dei difterici, il che è dovuto non solo al processo febbrile il quale di per sè può essere causa di tale iperazoturia, ma anche all'azione del siero antidifterico stesso, il quale, secondo le osservazioni di moltissimi autori (Mya, Mangour, Karlinski, Cochinal, Rolland) determina spesso un aumento di urea nell'urina, che sarebbe dovuto alla azione del siero in sè, e non dell'antitossina che esso contiene.

È questione tuttora discussa se la quantità dell'urina aumenti o diminuisca in seguito alle iniezioni di siero antidifterico, e mentre il Mya, lo Charrin ed il Roger affermano di avere osservato un leggero aumento, Variot Cochinal e Rolland sono piuttosto propensi a credere che il siero antidifterico determini una oliguria. Le mie osservazioni a tale riguardo non mi sembra offrano argomento in appoggio degli uni o degli altri, ma piuttosto fanno credere che in realtà il siero antidifterico non abbia una influenza sulla quantità delle urine emesse, o che se tale influenza esiste non sia tale da essere apprezzata in maniera netta. Infatti, sopra 10 bambini nei quali il siero antidifterico fu inoculato a più riprese, ho potuto osservare che in 3 la quantità delle urine rimase presso a poco stazionaria durante il periodo in cui il siero fu somministrato, mentre in due casi dopo la somministrazione del siero si notò un aumento apprezzabile, ed in 5 si ebbe pure diminuzione apprezzabile. Come si vede, sono risultati incerti, i quali non possono dimostrare nulla di preciso, ma che forse, come ho detto, stanno a rendere ragione delle differenti vedute dei vari osservatori. D'altra parte è ben difficile stabilire se in un bambino difterico l'urina aumenti o diminuisca in seguito al siero, o se piuttosto tali cambiamenti non siano in rapporto con l'andamento della affezione e con le lesioni del rene, e collo stato del cuore.

Non starò a dilungarmi sull'aspetto delle urine difteriche che in genere è normale; non parlerò della fosfaturia che ho osservato di frequente e spesso abbondantissima, cose che del resto sono già state osservate e descritte da molti.

L'albuminuria è stata da me osservata circa nel 45 per cento dei casi: infatti sopra 70 bambini difterici 32 hanno presentato albuminuria. La ricerca per l'albumina in questi bambini è stata fatta sistematicamente durante i vari giorni di degenza all'ospedale, quindi difficilmente si può dire che qualche caso di albuminuria passeggera possa essere sfuggita alle nostre indagini. Le cifre atte a dimostrare la percentuale dell'albuminuria nella difterite variano molto secondo i diversi autori. Ad ogni modo la maggior parte di tali osservazioni sono anteriori alla sieroterapia. Così mentre G. Sée trovò albuminuria nel 50 per cento circa dei casi osservati, Eberth, Empis e Buchut affermano di averla osservata nei due terzi. Così pure Cadet de Gassicourt porta la percentuale a 74 e Barbier a 78. Date tali cifre citate da altri autori, si può dedurre come la percentuale del 45 per cento da me trovata sia relativamente bassa, e che la sieroterapia piuttosto che aumentare i casi di albuminuria riesca a diminuirli. La quantità dell'albumina in genere non è stata elevata, il più delle volte non superiore al 0. 25 per mille, e spesso esisteva solo in traccie non dosabili con l'albuminometro di Esbach. Solo in 13 casi l'albumina ha superato il 0. 50 per mille e due volte ha raggiunto rispettivamente un *maximum* di 14 e di 28 per mille. Ambedue questi casi ebbero esito letale. La durata dell'albuminuria in genere è di parecchi giorni. Di rado ho osservato casi nei quali l'albuminuria è stata passeggera. La media della durata dell'albuminuria è stata di 3-9 giorni, ma in alcuni casi non infrequenti essa si è protratta fino anche a 15-17 giorni. In 4 bambini l'albuminuria cessò per uno o due giorni per poi ricomparire. Si può dire che l'albuminuria si manifesti in genere non molto per tempo e spesso dopo il 4° giorno di malattia. Però non sono infrequenti i casi nei quali la sua comparsa è precoce, fin dal secondo giorno. Nove volte l'ho veduta comparire dopo il 7° giorno ed in un caso dopo il 12° di malattia. In media l'albuminaria si manifesta fra il 3° ed il 6° giorno, coincidendo molto spesso con il 4° di malattia. Non si può dire che l'albuminuria sia indice di gravezza del processo difterico, poichè essa di frequente si accompagna a casi lievi che decorrono in maniera benigna. Sopra 32 casi di albuminuria 20 si ebbero in difterici con fenomeni di intossicazione evidenti, quali abbattimento notevole, polso piccolo e frequente, colorito cianotico, ecc. Invece negli altri 12 le condizioni generali si mantennero discrete, spesso ottime. Però possiamo affermare che sono invero rari i casi a decorso grave, i quali non presentino albuminuria. Infatti sopra 70 bambini nei quali sono state esaminate le urine ho potuto

raccogliere solo sei casi nei quali nonostante la malignità dell'affezione non si rinvenne albuminuria. Tra questi due terminarono con la morte, la quale fu dovuta in uno ad intossicazione difterica, nell'altro più propriamente a fatti di laringo-stenosi. D'altra parte l'abbondanza dell'albumina è quasi sempre indizio della gravità del processo, poichè debbo dire che mai ho potuto osservare casi di difterite lieve con reperto abbondante di albumina, mentre che quando questa è stata notevole, superiore cioè al 0. 50 per cento, si è sempre accompagnata a forme con sintomi di intossicamento più o meno marcato. Nei due bambini nei quali si osservò relativamente un *maximum* di 14 e di 28 per mille si ebbero fenomeni di abbattimento notevolissimo e la morte avvenne essenzialmente per fatti di avvelenamento. Si può quindi ritenere che, mentre l'albuminuria non è per se stessa indice di gravità, lo è invece in rapporto alla sua quantità.

È stato da alcuni ammesso che le iniezioni di siero possano produrre per sè albuminuria. Tale questione è stata ampiamente discussa, e, nonostante che la maggior parte degli autori abbiano negato completamente tale azione incriminata al siero antidifterico, pure tuttora alcuni pochi l'ammettono. Anzi secondo qualche osservatore sarebbero stati notati dei casi nei quali, in seguito alla iniezione del siero, si sarebbe verificata anuria, uremia e morte. Ad abbattere tale concetto basterebbero di per sè le cifre atte a dimostrare la frequenza dell'albuminuria prima della sieroterapia, le quali variano, come abbiamo detto, a seconda degli autori, dal 50 al 78 per cento e più. Ora il semplice confronto di tali percentuali con quella del 45 per cento da me osservata, basterebbe di per sè ad escludere tale concetto, non solo, ma ad ammettere che, seppure si vuole attribuire al siero una azione sulla albuminuria, tale azione sarebbe quella di renderla meno frequente. E che così realmente avvenga lo abbiamo potuto facilmente dimostrare esaminando qualche tabella nella quale è stata tracciata la curva dell'albuminuria, ed abbiamo potuto vedere come alle iniezioni di siero è seguita spesso, il giorno dopo, la diminuzione della quantità dell'albumina nelle urine: D'altra parte debbo dire che sopra 32 casi, nei quali si rinvenne albuminuria, questa in 24 bambini già esisteva avanti alla prima somministrazione di siero, mentre solo in 8 si manifestò dopo di questa.

La ricerca dell'acetone nell'urina dei difterici ci ha posto in evidenza la sua grande frequenza.

Già il Bottazzi (1) citò qualche tempo addietro come su tre casi gravi di difterite riscontrò abbondante acetone. Col progredire della malattia egli vide che l'acetone andò scomparendo man mano. Ho voluto estendere questa ricerca a parecchi bambini difterici, e mi sono potuto con-

(1) Accad. med. fis. fiorentina, 24 aprile 1901.

vincere che l'acetone non solo è frequente in questi, ma che spesso è abbondantissimo. Sopra 30 bambini nei quali furono esaminate giornalmente le urine per ricercarvi l'acetone, l'ho potuto riscontrare in 20 casi. Spesso la reazione è stata evidentissima e tale da potersi affermare che la quantità di acetone era abbondante. Esso è più abbondante nei casi gravi che non in quelli a decorso benigno; però conviene dire che esso si riscontra di frequente anche nei casi leggeri quantunque in questi sia quasi sempre scarso. A spiegare la presenza dell'acetone nell'urina il Bottazzi ritiene che le tossine circolanti nel sangue infiltrino il protoplasma cellulare, esaltino la disintegrazione dei loro costituenti proteici causando azoturia ed acetonuria. D'altro canto, rendendo più deboli le ossidazioni intracellulari impediscono l'ulteriore ossidazione dei corpi acetonici, e sono perciò causa di accumulo di essi nell'organismo e della loro eliminazione per le urine. L'ipotesi che l'acetonuria sia prodotta da tale azione della tossina difterica può trovare un appoggio nel fatto che ad una intossicazione maggiore corrisponde una quantità maggiore di acetone nell'urina. Del resto a me preme essenzialmente di porre in evidenza la frequenza dell'acetonuria nella difterite e la intensità della sua reazione, frequenza ed intensità le quali non debbono essere solo in rapporto col processo febbrile di per sè, poichè negli altri processi morbosi febbrili in genere non sono tanto evidenti. La durata dell'acetonuria ha variato da 1-2 giorni fino anche a 15-16 giorni: però a me è sembrato potere notare che il più delle volte l'acetone è diminuito, e spesso è scomparso dopo la somministrazione del siero antidifterico. Questo fatto sarebbe ancora in appoggio della teoria sopra accennata del Bottazzi.

L'esame microscopico del sedimento delle urine dei difterici ha rivelato ai vari osservatori la frequente presenza di elementi renali. Però le osservazioni a questo riguardo non sono state fatte, almeno per quanto a me risulta, in maniera sistematica.

L'esame del sedimento è stato fatto ripetutamente nei vari giorni di degenza all'ospedale. Ciò che mi ha in special modo colpito è stata la frequenza con la quale ho potuto trovare degli elementi morfologici nelle urine dei difterici, frequenza che è veramente così grande da potersi considerare come regola. Questi elementi morfologici sono costituiti nella grande maggioranza dei casi da leucociti e da cellule del rene, spesso anche da cellule vescicali. Rarissimamente ho potuto trovare dei cilindri. I leucociti spesso appaiono granulosi, rifrangenti, molto spesso sono disfatti, e di rado in essi si può scorgere il nucleo. Essi costituiscono il reperto più comune delle urine difteriche, e, si può dire, non mancano mai. A volte sono scarsi, altre volte invece abbondanti. Ad ogni modo anche se scarsi non è difficile rinvenirne qualcuno. Spesso, quando sono numerosi, appaiono

in ammassi di varia forma e grandezza. Le cellule renali molto spesso sono discretamente conservate, però anche esse a volte appaiono rigonfiate e granulose. Le cellule renali ed i leucociti costituiscono il reperto più frequente delle urine dei difterici, però a volte le cellule non si rinvengono ed in tali casi si trovano solo leucociti più o meno rari. Sopra 64 casi nei quali si rinvennero elementi morfologici nelle urine, in 24 essi furono costituiti solamente da leucociti, in 33 da leucociti e da cellule renali, ed in 7 da leucociti, cellule renali e cilindri. In soli 6 bambini sopra 70 esaminati non si rinvenne alcun elemento cellulare nel sedimento. I cilindri in quei pochi casi nei quali sono stati rinvenuti erano il più delle volte granulosi. Ci possiamo domandare se i leucociti nelle urine dei difterici siano di origine renale, se cioè derivino dai canalicoli o anche dai glomeruli, oppure se provengano da altre parti delle vie urinarie. A questa questione potremo meglio rispondere in seguito dopo che avremo esposte le osservazioni microscopiche. Ad ogni modo possiamo fin d'ora dire che l' alterazione più costante e forse la più caratteristica delle urine difteriche ci è rivelata dall'esame microscopico del sedimento. Impressionato dal fatto che il reperto citologico delle urine difteriche sia tanto di frequente positivo, ho voluto accertarmi se tale fatto non fosse una particolarità della difterite, ma che fosse comune ad altre malattie infettive in genere. A tale scopo ho esaminato accuratamente le urine di parecchi bambini degenti in clinica e affetti da varie malattie (bronchiti, broncopolmoniti, tifo, ecc.), e debbo dire che quasi mai ho rinvenuto leucociti nelle urine e tanto meno cellule del rene. Mi sembra opportuno insistere anche sulla scarsezza dei cilindri nelle urine, scarsezza la quale veramente deve maravigliare quando si considerino le lesioni del rene stesso, che, come vedremo, sono in genere molto accentuate, specialmente a carico dei tuboli. Da quanto abbiamo detto si comprende facilmente come la presenza dei leucociti e di cellule renali deve occorrere spesso anche in casi di difterite senza albuminuria. Infatti sopra 70 casi esaminati 32 hanno presentato elementi morfologici nelle urine senza coesistenza di albumina. Inoltre in tutti i casi nei quali vi fu albuminuria il reperto citologico fu positivo, e quei pochi casi nei quali fu negativo (6 in tutto) non presentarono albuminuria.

È logico ritenere che la maggiore o minore abbondanza di elementi renali o di leucociti nelle urine possa essere un indice della maggiore o minore lesione renale. D'altra parte questo risulta anche, come vedremo in seguito, dallo studio di quei casi nei quali fu praticato l'esame microscopico del rene.

Si può dire che la presenza di leucociti a volte precede quella dell'albumina nelle urine, come pure possiamo affermare che essi in genere persistono ancora qualche giorno dopo la scomparsa dell' albuminuria. Infatti

spesso durante la convalescenza ed anche in un periodo avanzato della medesima l'esame del sedimento ci rivela gli elementi morfologici. La durata di questo reperto citologico nelle urine quasi sempre è stata lunga, ed in genere ha superato i 7-8 giorni ed a volte è giunta fino a 20-24.

Queste in succinto sono le principali osservazioni da me fatte sulle alterazioni dell'urina nella difterite, osservazioni che mi sembrano degne di un certo interesse, specialmente quelle riguardanti l'esame microscopico del sedimento.

Per quanto riguarda gli esami microscopici dei vari reni da me praticati, credo opportuno anzitutto riferire brevemente le storie cliniche dei singoli casi insieme alle osservazioni microscopiche, e discutere poi sulle lesioni rinvenute e sul loro rapporto con le alterazioni delle urine osservate in vita.

Osservazione I. — C..... A....., di anni 4, accolta all'ospedale il 29 gennaio 1903. Quattro giorni prima cominciò raucedine e tosse abbaiante. Da un giorno erano cominciati i sintomi di stenosi laringea prima lieve, poi rapidamente fattasi sempre più grave All' epoca dell'ingresso lo stato generale era gravissimo: colorito plumbeo, polso piccolissimo. Il giorno seguente comparvero convulsioni toniche. Dispnea. La morte avvenne in nottata. L'esame dell'urina rivelò albumina abbondantissima (28 ‰). Reazione di Tanret positiva. Urine torbide, scarsissime. Nel sedimento si rinvennero abbondanti leucociti, spesso in ammassi, discreta quantità di cellule renali; rari cilindri granulosi.

All'autopsia si notarono placche difteriche sulle tonsille. *Aditus laringis* piuttosto turgido: la mucosa della trachea rivestita da una pseudo-membrana che si distaccava piuttosto facilmente. Noduli di broncopolmonite in ambedue i polmoni.

Reni: macroscopicamente nella sostanza corticale non si possono riconoscere i glomeruli come normalmente, ma essi appaiono come tanti punticini splendenti. Piccole emorragie nella sostanza corticale. All'esame microscopico si nota: Glomeruli aumentati di volume. Epitelio della capsula in parte distaccato, in parte rigonfio e degenerato. Entro la capsula essudato amorfo, ed in alcune anche cellule linfoidi. Non si nota proliferazione delle cellule glomerulari. Anse per lo più ripiene di sangue. I tuboli contorti presentano le cellule in gran parte rigonfie, molte disfatte. In alcuni tuboli non si scorgono più i nuclei delle cellule. Nel lume di alcuni si scorge un detritus amorfo: qua e là fra i tuboli e vicino ai glomeruli infiltrazione del tessuto interstiziale. Anse di Henle pure con epitelio degenerato o distrutto: le anse ascendenti sono più lese delle discendenti. Tuboli collettori quasi normali. Iperemia intensa dei vasi. Emorragie numerose più o meno notevoli nel tessuto interstiziale.

Osservazione II. — P. M., di anni 4. 29 ottobre 1903. La bambina viene condotta all'ospedale in condizioni gravissime. La madre racconta che incominciò ad ammalare circa 3 giorni prima con sintomi di corizza e di dolore di gola. Il respiro è stato quasi sempre normale. Cominciò ad aggravare la sera prima. All'epoca dell'ingresso si nota affanno ed abbatti-

mento notevole. Colorito della cute plumbeo. Sulle tonsille e sul fondo del faringe larghe pseudomembrane. La bambina muore poche ore dopo l'ingresso. Urine torbide. Albumina 1 °/₀₀. Indacano. Nel sedimento si rinvengono cilindri granulosi, leucociti e cellule renali abbondanti. All'autopsia si trovò un rene aumentato di volume: capsula distaccabile con facilità. Abbastanza visibili le stelle di Verheim. Superficie liscia: colorito giallo roseo. Al taglio del rene spicca la diversità delle due sostanze: la piramidale rosso vinosa, la corticale roseo-giallastra finamente granulosa. Tutta la sostanza corticale aumentata di volume. All'esame microscopico si notò: i glomeruli presentavano la capsula con cellule in parte distaccate, in parte rigonfie e degenerate. Essudato dentro, la capsula fatto da albumina coagulata, da detritus cellulari e da parecchi leucociti. A carico del glomerulo si nota lieve proliferazione delle cellule dei vasi. Tuboli contorti con cellule in via di disfacimento o rigonfie. Nuclei in genere poco colorati. Nel loro lume si scorge albumina coagulata. Le anse di Henle ascendenti presentano presso a poco le medesime lesioni dei tuboli contorti, ma meno evidenti. Le discendenti quasi normali. Infiltrazione interstiziale lievissima. Lieve iperemia e dilatazione dei vasi. I tubi collettori quasi normali.

OSSERVAZIONE III. — F... S... di anni 4 e mezzo, 1° marzo 1903. Ammalato da 5 giorni con febbre e da 4 con tosse secca che durò fino al giorno prima dell'ingresso all'ospedale. Mai tosse abbaiante. Condizioni generali gravi. Polso piccolo frequente: stato generale depresso: intubazione. Nulla si scorge nel faringe. Nell'urina si rinvenne albumina; e nel sedimento dei leucociti. Il giorno seguente aggravò e morì con fatti d'intossicazione notevoli. All'autopsia si rinvenne difterite laringea. Broncopolmonite bilaterale. Dilatazione del cuore destro e pallore del miocardio corrispondente. Tumore di milza. Rene macroscopicamente ben consenvato; iperemico. Microscopicamente si notarono lesioni gravi del glomerulo nella cui capsula vi era abbondante essudato amorfo. L'epitelio della capsula in alcuni punti rigonfio, in altri distaccato. Tuboli contorti con gravi alterazioni cellulari: cellule in gran parte rigonfie: alcune in via di dissoluzione. Nel lume dei tuboli spesso detritus amorfo. Nelle anse di Henle le lesioni sono meno evidenti. Attorno ai glumeruli ed ai vasi, qua e là discreta infiltrazione interstiziale. Vasi iperemici. I collettori non appaiono lesi.

OSSERVAZIONE IV. — F... di anni 4, 5 dicembre 1903. Circa 4 giorni prima cominciò tosse abbaiante e respiro rumoroso. Dal giorno prima abbattimento. Viene condotto all'ospedale in condizioni piuttosto gravi; polso piccolo; discreta stenosi, cianosi. Viene intubato e poi estubato il giorno dopo: però nonostante la respirazione sia migliorata continuano le condizioni generali gravi. Sintomi di bronchite: febbre a 38. Muore il giorno seguente. Nelle urine si rinvenne albumina piuttosto scarsa, molto acetone; e nel sedimento rari leucociti.

All'autopsia si riscontrò difterite faringea: bronchite, broncopolmonite. Reni macroscopicamente normali. All'esame microscopico i glomeruli sembrano ben conservati: solo in alcuni si notò qualche cellula della capsula distaccata o rigonfia. Entro qualche spazio intercapsulare essudato amorfo, e qualche raro leucocito. Tuboli contorti con cellule spesso rigonfie: però alcuni presentano cellule normali: alcuni ripieni di albumina coagulata. Tuboli di Henle quasi normali: qualcuno contenente albumina coagulata. Scarsa infiltrazione parvicellulare in rari punti. Collettori normali.

OSSERVAZIONE V. — D... S... di anni 2 e mezzo, 11 dicembre 1903. Quattro giorni prima dell' ingresso cominciò a febbricitare durante la notte. Tosse leggera. Al mattino stesso, poche ore prima di essere condotta all'ospedale, cominciò tosse abbaiante, respiro rumoroso Lo stato generale si aggravò rapidamente: i sintomi di stenosi aumentarono tanto che si ricorse alla intubazione. Il giorno seguente le condizioni si aggravarono. La morte avvenne poco dopo la estubazione.

Nelle urine non si rinvenne albumina. Abbondante acetone; nel sedimento leucociti e qualche cellula epiteliale.

All'autopsia si notarono pseudomembrane sulle tonsille e sui pilastri come pure sulla parete posteriore del faringe. Laringite difterica. Bronchite. Broncopolmonite diffusa. Dilatazione acuta del cuore destro.

Reni iperemici. Le cellule della capsula del glomerulo in alcuni punti rigonfie. Però in genere sono normali. Rari i glumeruli con essudato entro la capsula. Le lesioni maggiori sono a carico dei tuboli: in questi alcune cellule presentano i nuclei poco colorati: in tutti si nota albumina coagulata. Qualche cellula rigonfia, qualche altra in via di disfacimento: queste ultime però sono rare. Vasi dilatati. In rari punti lieve infiltramento interstiziale parvicellulare. Anse di Henle meno alterate dei tuboli contorti: le maggiori lesioni sono a carico dell'ansa ascendente. Tuboli collettori normali.

OSSERVAZIONE VI. — M... R... di anni 3, 15 novembre 1902. Ammalato dal giorno precedente a quello dell' ingresso all'ospedale con tosse abbaiante. Nella notte cominciò lieve tiraggio. Al momento dell' ingresso si riscontrò nulla di notevole a carico delle fauci. Lieve tiraggio: lieve cianosi. Sintomi di bronchite. Si pratica l'intubazione. Polso 120. Si estuba il giorno 17 ma poco dopo ricomincia la stenosi per cui viene di nuovo intubato. Cominciò poco dopo abbattimento, dispnea, polso piccolo. Sintomi di broncopolmonite. La morte avvenne il giorno 18. L'esame delle urine rivelò i seguenti caratteri: colorito torbido per abbondanti urati. P. s. 1030. Albumina assente nel 1° giorno di degenza e nel secondo: presente in seguito ma in scarsa quantità. Nel sedimento rari leucociti e qualche rara cellula renale in via di degenerazione. All'autopsia si rinvenne una leggera essudazione difterica in corrispondenza delle corde vocali: ulcera da decubito (prodotta dalla estremità inferiore del tubo) in corrispondenza della parete anteriore della cricoide. Noduli rari e piccoli di broncopolmonite. Reni aumentati lievemente di volume. Glomeruli iperemici. All'esame microscopico si nota che l'epitelio della capsula dei glomeruli è in genere ben conservato. In qualche raro glomerulo si nota qualche cellula rigonfia. Rari sono i glomeruli che presentano essudato entro la capsula. Il glomerulo del resto sembra normale. Nei tuboli contorti l'epitelio è generalmente in preda a rigonfiamento torbido. Qualche rara cellula in via di disfacimento. Però ben conservati quasi tutti i nuclei. Qualche raro tubolo ripieno di essudato amorfo. Le anse di Henle nella loro porzione ascendente presentano presso a poco le medesime alterazioni dei tuboli contorti, però la lesione in esse spesso è minore. Normali sembrano le anse discendenti. Iperemia discreta: non si nota che lieve infiltrazione del tessuto interstiziale in qualche raro punto.

OSSERVAZIONE VII. — R... di anni 1, 30 dicembre 1903. Ammalò 6 giorni prima dell' ingresso all'ospedale con tosse la quale poi divenne abbaiante. Viene condotto con sintomi di stenosi notevolissima: abbattimento generale discreto. Si notarono sintomi di broncopolmonite confluente bilaterale. Fu intubato. Morì poche ore dopo l' ingresso.

L'esame dell'urina rivelò albumina scarsa. All'autopsia si rinvenne una laringite e tracheite difterica. Broncopolmonite confluente. Reni macroscopicamente normali. All'esame microscopico si rinvennero i glomeruli quasi tutti normali. Solo in qualche raro glomerulo si notò presenza di essudato amorfo entro la capsula. I tuboli contorti in gran parte ben conservati: solo in qualche tubolo si notava qualche rara cellula rigonfia. Nuclei in gran parte ben colorati. Nella maggior parte dei tuboli contorti si notava albumina coagulata. Anse di Henle ben conservate ma in genere ripiene di albumina. Collettori normali. Vasi alquanto dilatati e ripieni di sangue. Non esiste infiltrazione interstiziale.

Osservazione VIII. — F... L... di anni 2, 9 dicembre 1903. Ammalò circa 4 giorni prima dell' ingresso all'ospedale con tosse abbaiante e voce afona.

Febbre non elevata. Il giorno seguente cominciò affanno. All'epoca dell' ingresso si notò stenosi di media gravezza; stato generale buono. Però nelle ore successive la stenosi si aggravò tanto che fu necessaria l' intubazione. Il giorno seguente apparvero sintomi di broncopolmonite, Si praticò la estubazione, ma persistendo la stenosi fu di nuovo intubato. Il giorno 12 stato generale migliorato. Il giorno 13 si tenta di nuovo la estubazione ma questa fu seguita subita dopo dalla intubazione perchè si ripeterono i sintomi di stenosi.

Il giorno 18 dispnea; il giorno 20 stato generale depresso, dispnea, cianosi. In seguito ad un colpo di tosse il bambino si estubò; dopo pochi minuti sopraggiunse un eccesso di spasmo laringeo e il bambino morì. L'esame delle urine non rivelò presenza di albumina. Nel sedimento si trovarono leucociti in quantità discreta e cellule renali.

All'autopsia si trovò una vasta ulcera necrotica presso la cartilagine cricoide con usura e necrosi della cartilagine stessa. Altra piccola ulcerazione in corrispondenza della parete anteriore della trachea a 3 cm. dalla *rima glottidis*. Reni iniettati, lievemente aumentati di volume.

All'esame microscopico si rinvennero i glomeruli normali. Le cellule dei tuboli contorti in genere ben conservate: alcune però presentavano rigonfiamento: alcune altre (rarissime) erano in via di disfacimento. In qualche raro tubolo si scorgeva albumina coagulata. Anse di Henle quasi normali. Tuboli retti e collettori normali. In alcuni rari punti lieve infiltrazione parvicellulare.

Osservazione IX. — O... G... di anni 2, 22 settembre 1903. All'epoca dell' ingresso il bambino presentava tiraggio notevole tanto che si dovette subito intubare. Stato generale discreto. Il giorno seguente si provò ad estubarlo, ma si dovette intubare di nuovo qualche ora dopo. Morì il giorno 25 presentando affanno e febbre alta: sintomi di bronco-polmonite. Non fu possibile raccogliere l'urina per esaminarla.

All'autopsia si notò laringite difterica. I reni macroscopicamente apparivano normali. All'esame microscopico si rinvennero i glomeruli normali. Tuboli contorti poco alterati. Solo si notò qualche rara cellula rigonfia o qualche nucleo poco colorato. Anse normali. Non esisteva infiltrazione interstiziale.

Osservazione X. — C... G..., di anni 2, 16 gennaio 1904. Cominciò raucedine circa 2 giorni prima. Viene condotto all'ospedale in condizioni di grave stenosi. Si scorgono placche difteriche nelle tonsille. S'intuba. Dopo

l'intubazione le condizioni generali appaiono discrete. Il giorno dopo si pratica l'estubazione, ma si deve subito reintubare a causa della stenosi laringea che si manifesta di nuovo intensa. Così nei giorni seguenti si praticano parecchi altri tentativi di estubazione, ma sono subito seguiti dalla intubazione.

Il giorno 27 compaiono sintomi bronco-polmonitici. La morte avvenne il giorno 31 con sintomi polmonari gravi: affanno, cianosi. Nelle urine si rinvenne albumina, acetone abbondante; nel sedimento non si rinvennero che leucociti.

All'autopsia si trovarono i reni macroscopicamente normali. All'esame microscopico si rinvenne solo lieve degenerazione di qualche cellula dei tuboli contorti e di qualche rarissima delle anse di Henle. Albumina coagulata in qualcuno dei tuboli. Collettori normali.

Osservazione XI. — B..., di anni uno e mezzo, 4 dicembre 1903. Ammalò circa 4 giorni prima dell'ingresso all'ospedale con sintomi di faringite difterica. Poi sopraggiunse anche congiuntivite bilaterale difterica. Fu condotta all'ospedale in condizioni generali piuttosto buone. Dopo 8 giorni di degenza comparvero sintomi di broncopolmonite, dispnea, cianosi. La bambina morì 2 giorni dopo. L'esame delle urine non rivelò nè albumina nè acetone. L'esame del sedimento fu negativo. All'autopsia si rinvenne: bronchite e broncopolmonite diffusa. Rene di aspetto normale: iperemico. All'esame microscopico si rinvennero i glomeruli in genere normali, in qualche rarissimo glomerulo si trovò scarso essudato amorfo entro la capsula. Tuboli contorti pure in maggioranza normali, nuclei in genere ben colorati. Solo qualche rara cellula degenerata lievemente. Anse di Henle normali. Collettori normali. Non esisteva infiltrazione interstiziale.

La disposizione delle storie di questi bambini è stata fatta in modo che, come si può comprendere facilmente dall'insieme dei sintomi, sono stati descritti anzitutto quei casi di difterite che presentarono fatti di intossicazione più gravi, e poi in seguito gli altri nei quali i sintomi di avvelenamento difterico furono meno marcati, e nei quali la morte fu dovuta forse più alle complicanze (stenosi, broncopolmoniti, ecc.), che non alla difterite in sè stessa. Negli ultimi due casi si può quasi con certezza ammettere che l'esito fatale non fu dovuto affatto al virus difterico, ma in uno fu in rapporto essenzialmente con i fatti di stenosi, nell'altro con una broncopolmonite sopraggiunta quando già il processo difterico era in via di guarigione. Questa disposizione mi è parsa utile per fare risaltare meglio il rapporto che può esistere fra la infezione difterica e le lesioni renali. Infatti, risulta in maniera evidentissima che le alterazioni osservate nel rene sono state maggiori nei primi casi, minori negli ultimi, e ciò è logico se si pensi che in quelli lo stato di intossicazione fu maggiore, in questi minore. Ad ogni modo, le lesioni osservate sono state sempre le medesime, e solo si potrà trattare di un grado maggiore o minore, ma non di diversità nella sede o specie. Da tutte le osservazioni fatte si può dedurre come nella difterite, tanto nei casi gravi, quanto in quelli ad andamento più benigno per ciò

che riguarda la intensità della tossiemia, le lesioni del rene esistono sempre. Infatti, anche nei casi 9 e 10 nei quali la difterite sarebbe decorsa probabilmente in maniera del tutto benigna se non si fossero manifestate le complicazioni mortali descritte, le lesioni renali, quantunque meno accentuate che negli altri casi, pure furono evidenti. Questo concetto si accorda, del resto, anche con quanto risulta dalle osservazioni fatte sulle urine dei difterici, nelle quali, salvo rarissime eccezioni, abbiamo sempre potuto rinvenire le note di una alterazione renale.

Come risulta dalle osservazioni microscopiche fatte, possiamo affermare che la parte del rene che più è colpita nella difterite è la parte che costituisce il parenchima del rene stesso, e che sono i tuboli contorti quelli che più di ogni altro risentono gli effetti della tossina difterica.

I glomeruli sono lesi piuttosto frequentemente, e possiamo dire che spesso tali lesioni sono veramente intense. La parte del glomerulo che più di tutte è colpita è la capsula ed il suo epitelio, il quale si può presentare degenerato, rigonfio, necrosato o distaccato. Spesso il glomerulo appare distaccato notevolmente dalla capsula esterna, e lo spazio capsulare può essere ripieno di essudato più o meno abbondante, a volte abbondantissimo; essudato il quale può essere semplicemente amorfo, o nel quale si possono vedere dei detriti cellulari, delle cellule distaccate o anche dei leucociti. Di rado è colpito il glomerulo propriamente detto: esso spesso appare con le anse vuote di sangue, e non si nota in genere proliferazione dell'epitelio delle anse vasali come nella scarlattina. Anzi in alcuni casi il glomerulo si presenta del tutto normale: ciò si è verificato nei casi n. 6, 8, 9, 10, 11, nei quali non fu possibile osservare lesione di sorta nè della capsula, nè del glomerulo propriamente detto. Furono le lesioni glomerulari poco marcate nei casi 4, 5, 7, abbastanza nette nei casi 2 e 3, e intense nel 1° caso. Si comprende facilmente da queste cifre che la porzione glomerulare del parenchima renale, o più propriamente la capsula del glomerulo è colpita specialmente in quei casi nei quali prevalgono i sintomi di intossicazione difterica molto intensa, mentre può essere del tutto normale nei casi in cui l'avvelenamento fu poco notevole. In 5 casi su 11 il glomerulo apparve normale, e quantunque il numero delle osservazioni da me fatte non è tale da poterne ricavare delle cifre che possano essere decisive, pure ci permette di affermare che nella difterite il glomerulo non è leso molto frequentemente. Come abbiamo già detto, la parte del parenchima renale che più di tutto è colpita nella difterite è il tubolo contorto. In tutti i casi, tali lesioni sono state più o meno evidenti: esse sono state più intense in quelli nei quali i fatti tossici furono più marcati. Esaminando al microscopio una sezione renale, risalta in genere subito all'occhio il fatto che le alterazioni principali sono a carico della sostanza circonvoluta del parenchima renale.

Le cellule dei tuboli contorti quasi sempre presentano le note di un rigonfiamento torbido, spesso i nuclei appaiono poco colorati e di frequente si possono osservare delle cellule in via di disfacimento, o che presentano delle grosse granulazioni. Spesso il lume del tubulo contorto è occupato, oltre che da albumina coagulata, anche da detriti delle cellule stesse. Nel caso n. 1 colpiva grandemente la quasi scomparsa dei nuclei in corrispondenza della sostanza circonvoluta del rene. Si scorgevano solo qua e là delle vere ombre nucleari, pochissimo colorate. Se vogliamo fare un confronto fra i vari reni osservati, possiamo approssimativamente dire che mentre le lesioni dei tuboli contorti furono poco accentuate nei casi n. 6, 7, 8, 9, 10, 11, furono invece evidenti nei casi 3, 4, 5; mentre furono molto intense nei casi 1 e 2.

Le anse di Henle sono anche esse colpite di frequente e spesso in maniera notevole; però in genere appaiono meno lese dei tuboli contorti. È in special modo il tratto ascendente dell'ansa il più colpito; anche qui possiamo osservare tutte le graduazioni delle lesioni cellulari a partire dal semplice rigonfiamento fino ad andare al disgregamento della cellula.

Però quest'ultima lesione si può osservare molto difficilmente nei casi di difterite senza sintomi di intossicazione evidente. Le anse discendenti sono lese in grado molto minore e meno frequentemente delle ascendenti. Ciò che è notevole in tutte le osservazioni fatte è che i tuboli collettori quasi sempre si mantengono inalterati. Le loro cellule si scorgono ben colorate, ben distinti i nuclei, e solo è frequente la presenza di albumina coagulata nel loro lume.

L'alterazione dei collettori è stata notata solo nel caso 1°, nel quale era evidente, ed appena accennata nel caso 2°. Però le lesioni si limitavano a poco, cioè ad un semplice rigonfiamento torbido dei loro epiteli ed alla colorazione minore di alcuni nuclei.

I vasi sanguigni spesso si mostrano dilatati e ripieni di sangue; tale dilatazione è tanto a carico delle vene della sostanza midollare come di tutto il sistema capillare della corteccia. Non ho mai riscontrato emorragie tranne che in un caso (1°), nel quale queste furono numerose, ma in genere piccole e sempre nella sostanza interstiziale; non si potè in questo caso osservare presenza di sangue in alcuno dei tuboli sia contorti che retti, nè nell'interno degli spazi glomerulari. Ciò spiega il perchè nelle urine non si rinvenne affatto sangue, ma solo si trovarono leucociti e cellule renali, e qualche raro cilindro granuloso e jalino.

Non di rado si osserva nei reni difterici infiltrazione leucocitaria del tessuto interstiziale; essa però, in genere, è poco evidente; solo nel caso 1° fu intensa e distribuita a larghe chiazze. Si può però dire che essa non costituisca una delle caratteristiche del rene difterico, poichè spesso manca del

tutto, oppure è così poco accentuata da passare quasi inosservata. Queste in breve sono le lesioni che ho potuto osservare nei reni da me esaminati, e, come risulta chiaramente da quanto si è detto, per la loro intensità esse sono in rapporto con la sintomatologia presentata dal paziente durante la malattia, poichè abbiamo potuto vedere che le maggiori lesioni si osservano in quei casi nei quali furono più intensi i fatti di avvelenamento difterico, e nei quali la morte fu essenzialmente dovuta all'effetto della tossiemia.

Ad ogni modo bisogna ammettere che la nefrite difterica sia essenzialmente caratterizzata dalle lesioni degli epiteli renali anzichè dalle lesioni dei vasi del rene e del glomerulo propriamente detto. Infatti anche in quei casi nei quali si è detto che il glomerulo non era normale, le alterazioni riscontrate furono quasi sempre a carico della capsula del Bowmann, e si presentarono sotto forma di alterazioni degenerative del suo epitelio, e di produzione di essudato nel lume della capsula stessa. Ben raramente si potè osservare uno stato abnorme delle anse glomerulari.

Bisogna dunque ammettere che la tossina difterica abbia una speciale predilezione per gli epiteli renali, mentre lascia relativamente immune il sistema vasale.

Del resto queste osservazioni microscopiche concordano con il reperto urologico delle nefriti difteriche e ci spiegano come queste spesso non diano neppure sentore di loro stesse poichè raramente sono accompagnate da edemi, da anasarca o da fatti generali gravi.

Ciò ci spiega inoltre il perchè la quantità dell'urina è in genere di poco o punto diminuita, ed il suo aspetto sia quasi sempre normale, e quasi mai sanguigno.

Già il prof. Concetti (1) aveva fatto notare in maniera precisa come le nefriti difteriche fossero caratterizzate dalla prevalenza delle lesioni degli epiteli dei tuboli renali, ed egli ritiene che questo fatto sia dovuto a ciò che la tossina difterica, come tutte le sostanze tossiche in genere, determini a preferenza delle nefriti tubulari, mentre che le infezioni con microrganismi circolanti siano causa di nefriti a tipo prevalentemente glomerulare. Egli trova appoggio a questa asserzione sul fatto che le nefriti post-impetiginose, le nefriti post-scarlattinose e le altre nefriti in genere, che sono dovute all'azione diretta dei germi sul rene, sono a tipo glomerulare e si manifestano con oliguria, albuminuria intensa, uremia e spesso ematuria, mentre che le nefriti difteriche e le morbillose (che molto probabilmente sono pure di origine tossica) sono a tipo tubolare e si esplicano con una

(1) *L'insegnamento della pediatria in Roma*, III rendiconto 1898-1900.

sintomatologia in genere scarsissima o nulla, e rilevabile più coll'esame microscopico del sedimento che dai caratteri fisici e chimici.

Ora il fatto che in alcuni casi di difterite si possano riscontrare delle lesioni del glomerulo propriamente detto, o anche degli altri vasi del rene (come si è verificato nel caso n. 1) non infirma questo modo di vedere del prof. Concetti, poichè si può pensare che non tutte le forme di difterite decorrono pure dal lato batteriologico, ma che spesso, al bacillo difterico si associno altri germi che possono per conto loro esser causa di setticemia e di lesioni renali, e che alterano quindi il quadro della nefrite difterica tipica. Nè può altresì negarsi che anche una semplice tossiemia, ma molto intensa, non possa alla fine agire anche sui vasi sanguigni alterandone le parèti, come è noto verificarsi per parecchi prodotti tossici e tossi-infettivi.

Ad ogni modo, da quanto si è detto risulta che gli epiteli renali non sono tutti colpiti in eguale misura, e che principalmente appaiono lesi quelli dei tuboli contorti o quelli della porzione ascendente dell'ansa di Henle, come pure molto di frequente appare alterato l'epitelio della capsula del Bowmann, mentre poco alterati appaiono quelli della porzione discendente dall'ansa e pochissimo o affatto quelli dei tuboli retti. Il Ribbert, per spiegare il differente grado di lesione delle varie sezioni dell'epitelio renale, ammette che secondo la teoria del Ludwig nelle anse e nei tuboli contorti l'urina tenue ed acquosa che vien fuori dai glomeruli mediante riassorbimento di acqua venga concentrata. Perciò viene concentrata anche la soluzione di tossina, e quindi, man mano che l'urina progredisce diviene più tossica e danneggia maggiormente gli epiteli di quelle porzioni dei tuboli che sono più distanti dal glomerulo. A parte il fatto che la teoria del Ludwig oggi non è accettata dalla grande maggioranza dei fisiologi e che quindi la spiegazione del Ribbert, per tale ragione, è poco plausibile; non si riesce a comprendere, ammettendo la sua ipotesi, il perchè la porzione discendente dell'ansa sia poco alterata, ed i collettori non lo siano affatto o solo in grado minimo, mentre anche in essi l'urina dovrebbe passare concentrata.

Oggi invece la maggior parte dei fisiologi si mostra favorevole alla teoria del Bowmann, secondo la quale i glomeruli non secernerebbero che acqua, mentre gli epiteli dei canali uriniferi secernerebbero i componenti specifici dell'urina che l'acqua, eliminata dal glomerulo, scorrendo trascinerebbe seco. Ammettendo tale teoria sembra logico pensare che anche la tossina difterica venga secreta dalle cellule epiteliali dei tuboli; e in tal modo si potrebbe facilmente spiegare il perchè le lesioni renali siano localizzate a preferenza nelle cellule dei tuboli stessi ed in special modo in quella porzione dei tuboli che possiede prevalentemente tale azione secre-

tiva. Infatti si ritiene che tale azione sia localizzata in particolar modo agli epiteli dei tuboli contorti ed a quelli della porzione ascendente delle anse di Henle, mentre invece sarebbe minima quella delle cellule della capsula del Bowmann e della porzione discendente dell'ansa stessa.

Si spiegherebbe dunque in tal modo il perchè le cellule epiteliali dei tuboli contorti e quelli delle anse discendenti siano più lese, mentre meno alterate si mostrano in genere quelle della capsula del Bowmann e quelle della porzione discendente dell'ansa, ed infine il perchè le cellule dei tuboli retti sarebbero quasi sempre integre o solo raramente degenerate forse in seguito al passaggio di una urina carica di tossina.

Se vogliamo ricercare se esista un rapporto fra il reperto delle urine e le lesioni renali nella difterite, dallo studio dei nostri casi non emergono criteri sufficienti per ricavarne delle deduzioni, e forse anzi parrebbe che non esista una relazione costante e netta. Forse il criterio che ci può più di tutti illuminare a tale riguardo ci è dato dall'esame microscopico del sedimento, poichè la presenza di abbondanti cellule leucocitarie e di cellule renali, e sopratutto la presenza di cilindri renali, può essere indice di una maggiore lesione del rene. Non così si può dire dell'albumina la quale può anche mancare o essere poco accentuata anche in casi nei quali la nefrite è molto evidente. Quindi concludendo mi pare si possa affermare che nella difterite il rene rimane quasi sempre leso, e che questa lesione nei casi lievissimi colpisce esclusivamente o quasi il tubolo contorto, nei casi più gravi anche l'ansa di Henle ed il glomerulo di Malpighi, e che solo nei casi gravissimi colpisce anche i tuboli collettori, ed i vasi.

Oltre a ciò il grado maggiore o minore della lesione non è tanto in rapporto con il periodo più o meno avanzato della malattia, quanto invece con la sua gravezza, poichè nei casi numeri 1 e 2 nei quali come ho già detto le alterazioni renali sono più evidenti, la morte avvenne rapidamente, cioè in 4ª ed in 5ª giornata di malattia, mentre invece nei casi 8 e 10 nei quali le lesioni furono poco notevoli la morte avvenne rispettivamente in 15ª ed in 12ª giornata.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno XI. Roma, ottobre 1904 Vol. XI-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Genova
diretto dal prof. E. Maragliano

Ricerche sulla formazione di « plasteine » nello stomaco dell'uomo allo stato normale e patologico.

Contributo allo studio della digestione gastrica delle sostanze proteiche

per il dott. E. TEDESCHI, assistente.

La digestione delle sostanze proteiche, in fisiologia e in patologia umana, è argomento assai vecchio e discusso, ma si è ben lontani dall'aver acquistata una nozione esatta intorno a tutti i particolari che costituiscono quella complessa funzione: di quando in quando nuove ricerche, nuove osservazioni vengono a modificare, talora persino a trasformare radicalmente cognizioni e teoriche che parevano certe e stabilite.

Già Danilewsky, nel 1885, aveva osservato che in una soluzione di peptoni si formava durante la digestione un precipitato probabilmente per l'azione di un fermento, il quale doveva aver rapporto con il lab. Okunew, scolaro di Danilewsky, dimostrò, ch'era il lab stesso che dava luogo al precipitato e non un fermento congiunto ad esso. Lawrow determinava successivamente quali prodotti della digestione erano atti a lasciarsi coagulare dal lab. Ma fu Sawjalow, che studiando accuratamente (1901-1903) tale corpo precipitato da una soluzione di peptoni durante la digestione con succo gastrico artificiale, ne fece rilevare tutte le proprietà, attribuì ad esso un alto valore biologico, considerandolo come il corpo albuminoideo assimilabile per eccellenza dall'organismo. Eccoci dunque

condotti dalle idee del Sawjalow ad un problema più che mai vivo e discusso; l'assorbimento delle sostanze albuminoidi: per quanto siano generalmente note le teoriche principali intorno a questo argomento, pure per l'alta sua importanza, per lo stretto rapporto esistente, secondo l'autore russo, fra assorbimento e *plasteina* (il corpo da lui studiato), non ci sembra fuor di luogo ricordare brevemente i punti essenziali della questione.

Si discute da lungo tempo sotto quale forma le sostanze albuminoidi passino dal tubo digerente in circolo: Maly, Plòsz e Adamkiewicz, Ellinger, Blum ed altri avevano stabilito con le loro ricerche, che i così detti peptoni potevano dar luogo nell'organismo ad albumina. Ma ci si chiedeva dove avveniva questo processo di trasformazione. Mentre Hoppe-Seyler prima ed Heidenhain poi, avevano intraveduto l'importanza del tubo gastroenterico per la ritrasformazione dei peptoni; d'altra parte Plósz e Györgyay, Drosdoff, Schimdt-Mulhein credettero per via diversa di poter concludere, che la ritrasformazione avveniva nell'organismo fuori del canale gastroenterico. Ma ecco in favore della primitiva idea di nuovo altri autori sostenere che la rigenerazione avveniva nel lume intestinale per opera di speciali fermenti (v. Ott, Popoff) o di dati microrganismi (*micrococcus restituens* di Brink), ecco gli studi numerosi e geniali di Hofmeister, dai quali risultava che, in parte almeno, la trasformazione del peptone in albumina avveniva, oltre che nell'intestino, nello stomaco stesso: i leucociti erano i grandi mediatori dell'assimilazione; ecco Neumeister, il quale, ripigliando in qualche modo le ricerche di Salvioli, si pronunciava pure per una trasformazione delle albumose nella mucosa dello stomaco e dell'intestino. Con tale questione si connettono le osservazioni del Moreschi, il quale, valendosi del metodo biologico, concluse, che l'albume d'uovo, introdotto per le vie digerenti dell'uomo e degli animali, può essere riconosciuto nel sangue circolante anche dopo soltanto un'ora e mezzo dall'ingestione dell'albume stesso.

Per limitarci a quanto avviene nello stomaco, il Glaessner (1901) veniva a conclusioni ben nette, che cioè nella mucosa gastrica, dai prodotti di disintegrazione dell'albumina, si riformava una sostanza proteica coagulabile, che tale trasformazione cominciava nel cane subito dopo l'iniziarsi della digestione, cresceva fino alla 5ª-6ª ora, per poi successivamente cadere; ultimamente il Kurajeff (novembre 1900) confermava il risultato di Glaessner.

La sostanza coagulabile, di cui parlano il Glaessner ed il Kurajeff, non è altro che la *plasteina* di Sawjalow, il corpo, che quest'autore ritiene assimilabile per eccellenza dall'organismo. Per quanto l'ipotesi del Sawjalow resti ancora *sub iudice*, pure è nella sua essenza così geniale che merita di essere riportata almeno nei suoi tratti principali: l'albumina, per essere assimilata dai tessuti, deve essere ricondotta nel tubo digerente ad una nuova forma, che corrisponda alle normali condizioni dell'organismo e questa nuova forma deve esser una sola e sempre la medesima, poichè la composizione qualitativa della parte albuminosa del sangue resta invariata, qualunque sia l'albumina data come nutrimento. Ora i *prodotti idrolitici* (albumosi e peptoni) dei corpi albuminoidi sono identici qualunque sia l'albumina, da cui derivano, e quando il *labfermento* agisce su

questi prodotti, si origina una sostanza unica: la *plasteina*; sicchè alla fine di due fermentazioni successive, una *proteolitica*, l'altra *proteosintetica*, compare una sostanza stessa, avente sempre le stesse proprietà, qualunque sia il materiale di partenza; è così soddisfatta la condizione principale per mantenere una costante composizione al sangue ed ai tessuti indipendentemente dal nutrimento.

***

Come il Sawjalow potè isolare il corpo da lui detto *plasteina*? Quali sono le proprietà di questo corpo? Ricordo brevemente: il Sawjalow faceva digerire dell'albumina (chiaro d'uovo, miosina, fibrina, caseina) con succo gastrico artificiale per 2-3 giorni a 40°. Il liquido veniva liberato dalla sintonina e dall'albumina residuata, si neutralizzava ed evaporava: la soluzione concentrata era acidificata con acido cloridrico fino ad un contenuto di 0.50-0.40 °/₀ e messa a digerire ulteriormente con succo gastrico artificiale o con *labfermento*. Dopo qualche tempo nella soluzione di peptoni compariva un precipitato a fini fiocchi, pulverulento, che si raccoglieva su filtro, si lavava ripetutamente fino a scomparsa della reazione del biurete; si scioglieva poi il precipitato in soda (al 0.40-0.20 °/₀), si riprecipitava neutralizzando la soluzione con acido acetico, il nuovo precipitato si ridiscioglieva in soda, e si riprecipitava neutralizzando e così ripetutamente: infine la sostanza da ultimo precipitata si lavava con alcool ed etere, si asciugava fra carta da filtro e si seccava a 105°, e si otteneva così una polvere bianco-giallognola insolubile in acqua, solubile in soluzioni debolmente alcaline o debolmente acide. Uno dei caratteri principali della *plasteina* è questo, che in soluzione di soda o potassa caustica (se la soluzione non contiene un grande eccesso di alcali) col riscaldamento si ottiene un *coagulo gelatinoso*, quando la *plasteina* non è contenuta a meno del 3 °/₀, se meno concentrata, non si ha una gelatina, ma si separano dei fiocchetti trasparenti, i quali dopo un po' precipitano al fondo. Le soluzioni (debolmente alcaline) di plasteina si comportano rispetto ai vari sali differentemente: danno più facilmente precipitati i solfati ed i cloruri, poi vengono i nitrati, da ultimo i carbonati. Riguardo ai sali neutri in particolare, questi facilitano, entro determinati limiti di concentrazione, la comparsa del precipitato provocandolo in certe proporzioni anche a temperatura ordinaria dopo qualche minuto. La *plasteina* secondo Sawjalow dà tutte le reazioni dei corpi proteici; specialmente le reazioni di Adamkiewicz e di Liebermann; per la sua composizione e per il suo contegno si avvicina all'antialbumid di Kühne e Chittenden, ma se ne differenzia per diversi caratteri.

Queste in linee generali le precipue qualità della plasteina: dopo gli studi di Sawjalow, altri si occupò della plasteina dal lato chimico e fisiologico. Kurajeff distingue due specie di plasteine: una plasteina *A* ed una *B*, che però non si differenziano fra loro per reazioni e proprietà; di più il Kurajeff ottenne una sostanza (coagulose) analoga alla plasteina, trattando soluzioni di peptoni con *papaiotina* invece che con *labfermento*; in complesso poco si allontana dai risultati di Sawjalow. Un po' più si discosta Bayer, in ispecie per quanto riguarda la classificazione delle plasteine nella serie dei proteidi (ciò che per noi ha poco

interesse) e per quanto concerne le sostanze che direttamente danno origine alle plasteine: mentre Sawjalow dice che i prodotti primari della digestione (proto ed eteroalbumose) sono quelli che danno origine più specialmente alla plasteina, il Bayer (in ciò d'accordo col Kurajeff) sembra aver ottenuto plasteine specialmente dai prodotti secondari della digestione (deuteroalbumosi ed anfopeptoni).

Un punto dobbiamo ora prendere in considerazione; quale sia cioè il fermento che promuove la formazione della plasteina: è naturalmente un punto di interesse non secondario fisiologicamente, ed anche nel campo patologico potrebbe eventualmente avere la sua importanza. Anche a questo proposito non esiste accordo: abbiamo detto, che Danilewsky aveva sospettato che la formazione di un precipitato in soluzioni di peptoni dovesse attribuirsi al *labfermento*; Okunew aveva confermato l'ipotesi del maestro e Sawjalow pure crede dimostrare che è il lab il fermento attivo in questo caso. E tale concetto qua e là con qualche modificazione è accettato pure da altri autori: così Kurajeff sostiene che il lab coaguli delle albumosi ancora sconosciute, le quali coesistono assieme alle altre prodotte dall'azione della pepsina: Lawrow e Salaskin (che ascrivono alla plasteina caratteri simili alle albumosi) vedono nel precipitato plasteinico delle labalbumosi (sorte verosimilmente per via sintetica), formate in speciali condizioni sfavorevoli alla disintegrazione dell'albumina, per opera del fermento *labpepsinico*, poichè gli autori si attengono alle moderne vedute di Pawlow, Nencki, Sieber ed altri, i quali ammettono nello stomaco un fermento unico, costituito da due nuclei a funzione distinta, *peptica e labica*. D'altra parte Glaessner, occupandosi della ritrasformazione delle albumosi nello stomaco, si domanda se esiste davvero un rapporto fra riformazioni di albumina e labfermento, come vogliono gli autori russi, e, mettendo in dubbio tale rapporto, tende ad ammettere che il processo di riformazione dell'albumina riposi sulla presenza di un fermento proteosintetico, che non sarebbe però il lab. Il Volhard, tenendo conto del rapporto esistente (secondo sue recenti ricerche) fra precipitato plasteinico e tempo di digestione, tenendo conto che la formazione di plasteina accade solo in soluzione acida, crede di dover asserire, che non al lab, ma alla pepsina si deve attribuire la formazione di plasteina, e ritiene che l'originarsi del precipitato plasteinico sia l'espressione di una riversibilità della azione pepsinica: Herzog, pure recentemente, valendosi dell'estratto d'ascaridi, che neutralizza l'azione degli enzimi proteolitici (pepsina, tripsina, papaiotina), venne a concludere che la formazione di plasteina non è causata dal lab, ma da una riversibilità dell'azione degli enzimi proteolitici stessi.

Finora noi abbiamo riferito quanto concerneva la plasteina, come precipitato insolubile nel succo gastrico: ma un'altra geniale osservazione del Sawjalow dimostrò che si poteva avere una forma solubile di plasteina. A tale scopo egli peptonizzava una certa quantità di fibrina con un succo gastrico assai attivo; la soluzione avveniva dopo 15 minuti; il liquido era poi esattamente neutralizzato e filtrato, il filtrato, debolmente acidificato, si scaldava fino ad ebollizione: si separavano allora dei fiocchetti, che si raccoglievano in filtro e lavati. Tale precipitato era solubile in alcali diluito (0. 2 per cento), la soluzione così ottenuta

lasciava separare coll'ebollizione dei fiocchetti in soluzioni deboli; in soluzioni concentrate si formava un vero precipitato gelatinoso con tutte le proprietà della plasteina. Quindi concludeva il Sawjalow, che la *plasteina*, come prodotto di ritrasformazione delle albumosi, *è presente già nei primi periodi della digestione peptica*; il passaggio poi della plasteina solubile all'insolubile non sarebbe dovuto ad alcun processo enzimatico, perchè anche dopo la distruzione del fermento per mezzo di alcali, la plasteina insolubile si separa da una miscela di albumosi e succo gastrico.

È appunto la varietà solubile di plasteina, che evidentemente ha maggiore interesse per ricerche *in vivo*, nello stomaco umano, ed è di essa che ci siamo quasi esclusivamente occupati, come quella che offriva il modo e l'opportunità di essere studiata nel contenuto gastrico dell'uomo, appena raccolto.

*
* *

È naturale che prima di rivolgermi alle ricerche *in vivo*, doveva pensare ad ottenere la plasteina in vitro ed a controllarne le proprietà. Riassumo brevemente, poichè in gran parte non feci che ripetere le esperienze di Sawjalow.

Si faceva una soluzione piuttosto concentrata di *peptoni* del commercio; si neutralizzava, si filtrava, il filtrato era convenientemente acidificato con acido acetico per ottenere, coll'ebollizione, una dealbuminizzazione completa. Il liquido così dealbuminizzato si metteva a digerire, a 37°-40°, con un contenuto di acido cloridrico al 0. 40 per cento, con pepsina Grübler e labfermento (gentilmente favoritoci dall'Istituto sieroterapico Milanese). Si raccoglieva quindi un saggio della miscela dopo un'ora, dopo due, dopo tre, ecc. ore, la porzione di liquido attinto si neutralizzava, si filtrava, si acidificava debolmente con acido acetico; ora, fin dal primo saggio raccolto si aveva coll'ebollizione la formazione di piccoli fiocchetti di albumina coagulabile (1); tale precipitato, che tendeva ad aumentare nelle prime tre o quattro ore e diminuiva successivamente, raccolto su filtro e lavato ripetutamente con acqua distillata, si scioglieva in idrato sodico al 0. 20 per cento: la soluzione così ottenuta, dava coll'ebollizione, sia dei fiocchi bianchi alquanto trasparenti, che poi si depositavano al fondo, sia un precipitato più abbondante, gelatinoso (quando la concentrazione era più forte); sia questo che quelli per il loro speciale comportamento si riconoscevano per la sostanza descritta da Sawjalow.

Ricorderò fra altro, che la sostanza è pure solubile in soluzione debolmente acida; che dalle soluzioni sia debolmente acide, che debolmente alcaline riprecipitava colla neutralizzazione, e tanto rispetto ai sali quanto rispetto alle reazioni colorate non avrei a ripetere che quanto riporta l'autore russo.

A partire circa dalla quarta ora, nella miscela messa a digerire, compariva un precipitato fioccoso, che aumentava durante 24-36 ore; non era che plasteina coagulabile.

(1) Si noti che la miscela, messa a digerire, non dava, con identico trattamento nessun precipitato.

Le medesime prove furono ripetute con soluzioni di peptoni ottenute dalla digestione dell'*albumina d'uovo* e con risultati pressochè identici.

Volli ancora vedere se, *in vitro*, durante la digestione dell'albumina stessa e nelle prime ore di essa digestione, si otteneva ad un certo punto una sostanza coi caratteri della plasteina solubile. A tale scopo, metteva a digerire dell'*albume d'uovo* colla solita miscela di succo gastrico artificiale. Dopo 1-6 ore, si prendevano delle porzioni del miscuglio, si neutralizzavano, si filtravano, il filtrato si metteva a bollire, previa conveniente acidificazione con acido acetico. Si avevano così dei fiocchi d'albumina alla quale eventualmente poteva essere unita la sostanza plasteinica: i fiocchi allora erano raccolti e lavati ripetutamente; poi si riprendevano di nuovo in soluzione di soda al 0.20 °/$_0$ e si rifiltrava. Nel filtrato rimaneva sciolta una sostanza, che si identificava per il suo speciale comportamento colla plasteina. Potrebbe, per caso, sorgere il dubbio, che si trattasse di *alcalialbumina,* ma questa non si ottiene, che facendo agire lungamente sopra soluzioni concentrate di proteine alcali caustici concentrati od in sostanza; noi invece usammo soda al 0.20 °/$_0$: di più, mentre l'alcaliproteina, ottenuta nel modo testè detto, si scioglie scaldando, noi coll'ebollizione ottenevamo un precipitato fioccoso Debbo però subito aggiungere, che il precipitato plasteinico era assai scarso in confronto ai fiocchi di albumina coagulata; mentre questi ultimi andavano diminuendo dalla 3ª alla 6ª ora, il sottile precipitato plasteinico (plasteina solubile) aumentava fino alla 5ª ora circa.

Per quanto riguarda il fermento, che *in vitro* dà luogo alla plasteina, non posso essere categoricamente affermativo per l'uno o per l'altro fermento; e mi spiego. Alcune ricerche furono da me fatte a tale scopo; mettendo a digerire una soluzione di peptoni ora con solo lab, ora con pepsina Grübler soltanto. Nell'un caso e nell'altro ottenni le due varietà di plasteina, forse però in quantità maggiore colla sola pepsina che col solo lab; ad ogni modo però nulla mi sembra di poter concludere riguardo alla formazione di plasteina per opera dell'uno e dell'altro fermento, anche perchè, quantunque i due preparati che adoperavo (pepsina Grübler, presame dell'Istituto sieroterapico Milanese) rispondessero sufficientemente al loro ufficio, pure per il modo stesso con cui tali preparati sono ottenuti, non si poteva esser sicuri della assoluta purezza di un fermento rispetto all'altro. Ma su questo punto avremo occasione di tornare dopo avere prese in considerazione le ricerche nel campo fisiologico e patologico.

***

La prova chimica era certo sufficiente per riconoscere la plasteina, specie nelle ricerche *in vitro:* ma noi ci accingevamo a studiare la comparsa e rispettivamente il comportarsi delle plasteine nello stomaco dell'uomo, quindi non dovevamo trascurare nessuno dei mezzi, che le moderne cognizioni ci concedono, per raggiungere lo scopo, che ci prefiggevamo. Il punto principale stava nel differenziare la plasteina da qualsiasi altra sostanza albuminoide, che eventualmente si fosse formata durante la digestione gastrica; ora per studiare tali fini differenze nessun mezzo era più adatto della prova biochimica: se fossimo riusciti

ad ottenere un'albumina coi caratteri della plasteina e che non avesse dato la reazione biochimica propria dell'albumina, da cui la nuova sostanza proteica aveva preso origine, si sarebbe avuto una prova di più di controllo.

Dovevamo dunque vedere come si comportava la plasteina, ottenuta, ad esempio, dall'ovo-albumina, rispetto ad un siero precipitante l'ovo-albumina stessa: tale questione si connetteva strettamente con quella delle precipitine dei prodotti della digestione.

In pochi anni la letteratura si è arricchita a questo proposito di un certo numero di lavori, i quali però non vanno molto d'accordo nei loro risultati. Myers nel 1900 riferiva di essere riuscito mediante iniezioni in animali di albumina d'uovo, di sieroglobulina, di peptoni, a preparare dei sieri ad azione *specifica*, che cioè non precipitavano altro che una soluzione contenente la sostanza proteica iniettata; così ad esempio: il siero preparato coll'ovoalbumina non precipitava una soluzione di peptoni e così via; analogamente Schütze, per mezzo di iniezioni di prodotti ottenuti dalla digestione peptica del muscolo di uomo e di bue, ebbe precipitine specifiche. Al contrario Obermayer e Pick, non solo conclusero per la detta specificità, ma riferirono di non essere riusciti a provocare precipitine nè con iniezioni di peptoni Witte, nè con prodotti avuti dalla digestione gastrica dell'albumina d'uovo. Eguali risultati riporta Michaelis in un suo lavoro ed in un altro fatto in collaborazione con Oppenheimer; Michaelis somministrando però siero di sangue per via gastrica ottenne una precipitina, ma egli interpreta ciò, con un eventuale riassorbimento dell'albumina immessa nello stomaco, avendo M. Ascoli dimostrata la possibilità di tale riassorbimento. I risultati di Obermayer e Pick, di Michaelis e Oppenheimer sono poi alquanto diversi da quelli ottenuti da M. Ascoli e Bonfanti; ma le ricerche degli autori primi nominati sono state fatte solo in *vitro*, quelle di M. Ascoli e Bonfanti in *vivo;* questi ultimi facendo ingerire a persone sane sostanze proteiche diverse ed estraendo il contenuto gastrico dopo due ore circa, videro, che tale contenuto gastrico convenientemente neutralizzato e messo al contatto col rispettivo siero immune quasi sempre dava precipitazione; quindi conclusero, che le sostanze albuminoidi nell'organismo vivente durante la digestione peptica perdono la loro precipitabilità rispetto al siero immune soltanto assai lentamente.

Il Sacconaghi, dopo molte ricerche, ottenne coi prodotti della digestione gastrica e pancreatica una precipitina. Per portare poi un contributo alla questione della specificità o no di tali precipitine, quest'autore mise a contatto ciascun siero precipitante con ciascuna delle soluzioni di albuminoidi usate ed ogni volta ottenne un precipitato; l'intensità del precipitato stava in rapporto: 1° *colla forza precipitante del siero*, sicchè, per esempio: fra diversi sieri quello che provocava con una soluzione il precipitato più forte, anche colle altre dava la precipitazione più intensa; 2° *colla soluzione*, nel senso che fra le diverse soluzioni, quella che con un siero dava il precipitato più forte, anche cogli altri produceva il precipitato più forte.

In opposizione a Myers, il Sacconaghi trovò pure che le peptone-precipitine erano tanto termostabili quanto le altre precipitine.

Come si vede da questi cenni bibliografici la questione della specificità delle precipitine ottenute coi prodotti della digestione gastrica è ben lungi dall'essere risolta; forse tale specificità va intesa nel senso ammesso da M. Ascoli: un siero immune conterrebbe non una sola, ma una serie di precipitine, le quali eserciterebbero la loro influenza su diverse sostanze precipitabili; si comprenderebbe quindi come un siero immune per un dato aggruppamento molecolare, senza pregiudizio dell'azione specifica delle singole precipitine in esso contenute, possa dare reazione con sostanze fra loro diverse, bastando che ognuna di queste contenga anche uno solo degli aggruppamenti precipitabili da una delle varie precipitine esistenti nel siero, perchè la reazione sia positiva. Una sostanza albunoide eterogenea all'organismo non risponderebbe solo in nome proprio alla reazione biologica, ma collettivamente anche coi prodotti della sua scissione, purchè contenuti entro l'orbita dei prodotti intermedi non cristallizzabili.

Ho voluto riportare i diversi risultati e le diverse teorie riguardo ai rapporti fra precipitine e prodotti della digestione, perchè era necessario farlo prima di studiare il comportamento, sotto tale rispetto, della plasteina, che è pure uno dei prodotti della digestione degli albuminoidi.

Per quanto riguarda le ricerche *in vitro*, io metteva a digerire con pepsina ed acido cloridrico, una soluzione piuttosto concentrata di peptoni ottenuti dall'albume d'uovo (mediante digestione dell'albumina per 48 ore in succo gastrico artificiale, allontanamento della sintonina e dell'albumina residua), tale miscela non dava reazione chimica dell'albumina, non dava precipitazione (convenientemente neutralizzata) in contatto con siero immune rispetto all'ovo-albumina. Ad ogni ora si raccoglieva una piccola porzione del liquido posto a digerire, si neutralizzava convenientemente e si poneva in contatto col siero precipitante; orbene noi abbiamo osservato, che dopo un'ora non era comparsa nessuna reazione precipitante; ma a partire da un'ora e mezzo dal momento iniziale della digestione, fino alla 48ª ora si otteneva un precipitato e mentre dalla sesta alla 24ª ora si otteneva un precipitato evidente fino alla diluzione di 1/1000, prima della 6ª e dopo la 24ª ora si aveva un precipitato solo a diluzione minore od a liquido integro. Negli stessi campioni in cui saggiavamo la reazione biochimica, si cercava la reazione chimica della plasteina solubile e si vide che aumento e diminuzione della reazione biochimica andavano pressochè paralleli all'aumento ed alla diminuzione della reazione chimica della plasteina solubile. Frattanto nella miscela messa a digerire, a partire circa dalla 6ª ora dall'inizio della digestione si era formato un precipitato, che fine e scarso nelle prime 18-24 ore, si era fatto di mano in mano più abbondante, depositandosi al fondo del vaso con vero aspetto fioccoso. Tale precipitato raccolto dopo 60 ore, lavato accuratamente, fu disciolto in soluzione al 0. 20 %: la soluzione fu resa debolissimamente alcalina e su tale soluzione si fece la prova biochimica col siero immune per l'innanzi adoperato; si tennero i tubetti, come di solito, in termostato ed al termine di un'ora si ebbe una precipitazione, che comparve fino alla diluzione 1/100 del liquido primitivo. (Tubetti di controllo contenenti soluzioni di plasteina e siero indifferenti non diedero precipitato di sorta).

Dalle nostre ricerche *in vitro* appariva, che la precipitazione, che si era ottenuta nei diversi campioni, doveva attribuirsi evidentemente alla plasteina. *Adunque la plasteina, originatasi dall'albume d'uovo, reagisce di fronte ad un siero immune rispetto all'ovo-albumina.* Sicchè avevamo ottenuto un risultato ben diverso da quanto si aspettava: era utilizzabile egualmente per noi la prova biochimica? Noi abbiamo creduto di poterla utilizzare in questo senso: che, somministrando ad un individuo una soluzione di peptoni preparati dall'ovo-albumina, soluzione la quale nè per via chimica, nè per via biochimica dava la reazione dell'albumina stessa, se nel contenuto gastrico estratto dopo certo tempo trovavamo una sostanza colla proprietà chimica della plasteina, potevamo controllarne l'esistenza e forse fino ad un certo punto, anche la quantità mediante la prova biochimica.

E per quanto anticipiamo risultati che si riferiscono all'uomo e che quindi saranno riportati in seguito, tuttavia riteniamo fin d'ora opportuno, per esaurire l'argomento, il dire che pure col contenuto gastrico umano, nel quale era presente chimicamente la plasteina, si ottenne positiva la reazione biochimica e là dove quella mancava anche questa veniva meno; raramente infine, essendo assai dubbiosa la prova chimica della plasteina, veniva in soccorso il saggio biochimico, col mostrarsi positivo o negativo a seconda dei casi.

Ecco quindi, come, avendo ottenuto dei risultati assai diversi da quanto *a priori* ci attendevamo (pensavamo infatti, che la plasteina non desse precipitato di fronte al siero immune rispetto all'albumina, da cui la plasteina si originava), pure la reazione biochimica poteva talora giovarci e sempre esserci di controllo nelle nostre ricerche.

Dal punto di vista generale, per quanto riguarda i rapporti fra la plasteina e precipitina, dobbiamo dire, che il siero preparato mediante iniezioni di una specie di albumina (ovo-albumina) precipita anche la plasteina relativa, che quindi in questo caso non si può parlare di specificità della precipitina, a meno di intendere la specificità nel senso voluto dall'Ascoli; è poi singolare il fatto, che durante la digestione gastrica in seno a una soluzione di sostanze indifferenti rispetto ad un siero immune si origini un corpo, atto a lasciarsi precipitare dal siero stesso.

Fondandoci sullo speciale comportamento della plasteina di fronte al siero immune rispetto all'albumina, da cui la plasteina stessa deriva, noi ci facciamo lecito di avanzare l'idea, che il modo con cui avviene l'aggruppamento molecolare, nel corpo plasteinico, sia più simile a quello dell'albumina che non a quello dei peptoni (in generale) da cui essa si origina, in quanto il siero, precipitante la plasteina, precipita l'albumina, diremo così, madre e non i peptoni, dai quali più direttamente è derivata la plasteina: perciò sotto tale riguardo ci accostiamo più a quegli autori che ritengono la plasteina una specie di albumina che non a quei pochi, i quali credono di avvicinare la plasteina agli albumosi od ai peptoni.

La reazione biochimica della plasteina ci offre ancora campo a due osservazioni di indole diversa: se nello stomaco umano, dai prodotti di proteolisi dell'ovo-albumina, si riforma una sostanza, la quale possiede la reazione biochimica dell'ovo-albumina medesima, è abbastanza logico pensare, *che l'originarsi della*

plasteina si debba ascrivere ad una riversibilità dell'azione degli enzimi proteolitici stessi; sicchè è un argomento, e non disprezzabile, in favore dell'idea già emessa da Volhard e Herzog.

In secondo luogo Sawjalow scrive, che alla fine di due fermentazioni successive, una proteolitica, l'altra proteosintetica, compare una sostanza stessa, avente sempre le stesse proprietà *qualunque sia il materiale di partenza*; ma, a dire il vero, la reazione biochimica della plasteina ci dice, che si è riformata una sostanza, che, almeno sotto questo punto di vista, si avvicina alla sostanza da cui primitivamente si era partiti (ovo-albumina); per cui dobbiamo dichiarare (benchè a malincuore) che la bella e geniale concezione del Sawjalow da queste ricerche nostre, rimane piuttosto scossa e messa in dubbio.

* * *

Studiata *in vitro* la formazione delle plasteine, potevamo accingerci a ricerche nello stomaco umano: prima però di parlare della via seguìta a tale scopo, dobbiamo trattenerci un momento sui metodi usati in determinazioni, che faceva d'uopo di eseguire collateralmente allo studio della plasteina stessa.

In ogni contenuto gastrico veniva presa in esame e dosata l'*acidità totale* del liquido filtrato; per tale ricerca il metodo più diffuso è quello della neutralizzazione con soluzione decinormale di ossido-idrato sodico, tenendo per indicatore la *fenolftaleina.* Ora questo indicatore porta sovente ad errori non indifferenti: su ciò richiamava, ancora non è molto, l'attenzione il Volhard in un suo lavoro pubblicato il 15 dicembre 1903 sulla *Munch. med. Wochensch.;* questo autore faceva qui notare che dosando l'acidità di un contenuto gastrico la reazione alcalina appariva assai prima colla laccamuffa (colorazione bleu), che non colla fenolftaleina (colorazione rosea): tale apparente residuo acido, già rilevato da altri, era finora attribuito generalmente ai fosfati, secondo il Volhard invece si tratterebbe di una combinazione della soda, legatasi ai peptoni; la fenolftaleina accusa color rosa, solo quando rimane alcali libero. Quindi questo apparente residuo acido, sarebbe rilevato, soltanto usando la fenolftaleina, la quale conduce all'errore per le speciali sue proprietà, poichè la fenolftaleina appartiene al III gruppo d'indicatori, della classificazione data dal Glaser, sarebbe cioè poco sensibile agli alcali, assai agli acidi e non risponderebbe quindi agli alcali legati; la laccamuffa invece (e così pure l'alizarina) appartiene al II grnppo della classificazione di Glaser, ossia indicatori semisensibili. Non entro in merito del concetto del Volhard, riguardo agli *alcali legati*, debbo però dire, che le mie osservazioni vengono in suo favore; in quel contenuto gastrico, dove i peptoni (in senso lato) erano più abbondanti, spiccatissima era la differenza fra acidità dosata colla fenolftaleina e colla laccamuffa: quei valori erano bene spesso (come si vedrà dalle cifre riportate in seguito) quasi doppi di quelli ottenuti colla laccamuffa: sicchè credo sia consigliabile il dosaggio dell'acidità di un contenuto gastrico colla laccamuffa piuttosto che colla fenolftaleina, ciò forse perchè, a causa della doppia natura dell'albumina e dei suoi prodotti digestivi (albumosi, ecc.) è bene ricorrere agli indicatori del II gruppo (semisensibili).

Si trattava poi di determinare l'acidità dovuta ad *acido cloridrico libero*: per tali ricerche, come è noto, esistono una quantità di metodi dai più semplici, ai più complessi: recentemente è stato suggerito un metodo non molto complicato, e che ho trovato rispondere bene alle esigenze cliniche, mentre dà buon affidamento di esattezza.

Il metodo (proposto dal Reissner, della Clinica Medica di Riegel, in Giessen) riassuntivamente è il seguente: del contenuto gastrico filtrato è determinata la acidità per la laccamuffa con soda $n/10$: la stessa quantità di contenuto gastrico, cui si è aggiunto la quantità di soda $n/10$, prima stabilita, si mette in un crogiuolo o in una capsula di platino, si evapora, si carbonizza accuratamente, si umetta il carbone, si tritura, si lava con acqua calda e nel filtrato si dosano i cloruri, secondo Volhard (α). Lo stesso procedimento viene tenuto con eguale quantità di filtrato non neutralizzato (b). Infine si determina il cloro nel filtrato tale e quale col metodo solito (a): α rappresenta l'acido cloridrico + il cloro fisso; b rappresenta il cloro fisso, a il contenuto di cloro totale; $\alpha - b$ sta ad indicare l'acido cloridrico (libero); $a - \alpha$ le combinazioni volatili di cloro, le quali spesso sono trascurabili.

Ora, ripeto, di questo metodo non ho che a lodarmi, sia perchè non richiede moltissimo tempo, sia perchè è sufficientemente esatto e sembra che sull'esattezza non influiscano gran che gli acidi organici o i loro sali.

Era per noi importante l'avere un'idea abbastanza precisa sulla presenza e possibilmente sulla quantità dei fermenti di ciascun contenuto gastrico.

Per quanto riguarda il *labenzima* ho seguito il metodo comunemente usato, cioè a 10 cmc. di latte fresco, anfotero (non acido) aggiungevo 1 cmc. del liquido filtrato, scrupolosamente neutralizzato; osservavo quindi in quanti minuti avveniva la coagulazione del latte, poichè, secondo Segelcke, Storch e Lörcher, come pure secondo Duclaux, *il tempo di coagulazione del latte* (entro certe condizioni) *è inversamente proporzionale alla quantità di lab.*

Per ricercare la pepsina ho seguito il processo di Mett, non però il processo originale, ma modificato: come è noto, il metodo di Mett consiste nel mettere a digerire per 10 ore (a 37°-38°) nel contenuto gastrico in esame una sottile colonna di chiaro d'uovo coagulato, contenuto in un tubetto di vetro della lunghezza di 1-2 cm. e del lume di 1·2 mm. Finito il tempo di esperimento, coll'aiuto di una lente si determina la lunghezza della colonnina di albumina digerita: la quantità di pepsina si può calcolare seguendo la legge di Schütz-Borissow, di cui dirò fra poco Questo il metodo originale di Mett, il quale per la sua semplicità entrò nell'uso clinico; se non che l'anno scorso (1903) Nirenstein e Schiff, dopo ripetute ricerche, vennero alla conclusione, che il metodo di Mett per pure soluzioni di pepsina serve bene allo scopo, ma non serve a scopo clinico, poichè nel contenuto gastrico umano vi possono essere delle sostanze ostacolanti in certo grado l'esplicarsi dell'azione della pepsina: era quindi necessario che il contenuto gastrico fosse diluito 8-16 volte ed in questo caso si potevano applicare le leggi per determinare la quantità di pepsina. La modificazione proposta da Nirenstein e Schiff incontrò favore presso alcuni ricercatori, da altri fu criticata, così il

Kaiserling ritiene che non si possa dare una linea di condotta generale riguardo alla diluizione, proposta da Nirenstein e Schiff ed anche il Kaufmann dice che il metodo della diluizione non va esente da errori; in genere l'obbiezione, che si è fatta al processo di Nirenstein e Schiff, è che ad esso non si potrebbe applicare la legge di Schütz-Borissow, se non entro piccoli limiti di tratti digeriti.

È tempo quindi, che parliamo di questa legge, che servirebbe a determinare la quantità di pepsina in un succo gastrico. È noto, che, secondo Mayer, Brücke, Maly, Ellenberger, Hofmeister e Klug, l'azione della pepsina aumenta coll'aumentare della sua quantità, ma non proporzionalmente ad essa, sicchè l'azione di grandi quantità di pepsina non è ulteriormente aumentata dall'aggiunta di pepsina. Nel 1885 E. Schütz, mediante la determinazione polarimetrica del peptone originatosi per l'azione della pepsina sull'albumina d'uovo, stabilì che entro certi limiti, le *quantità di peptone erano proporzionali alle radici quadrate delle relative quantità di pepsina.* Borissow controllò la legge di Schütz per il metodo di Mett e vide che entro dieci ore, *le lunghezze dei cilindretti di albumina digerite sono proporzionali alle radici quadrate delle quantità di pepsina usate*; e più recentemente la legge di Schütz-Borissow fu trovata esatta, in determinate condizioni di concentrazione, da J. Schütz.

Se non che in questi ultimissimi tempi, il Bredig, seguendo le vedute di Ostwald e della sua scuola, venne a sostenere l'idea, che le azioni enzimatiche appartengono alle reazioni catalitiche e che debbono quindi esser regolate dalle leggi proprie alle dette reazioni catalitiche; questo concetto è accettato da ricercatori autorevolissimi, quali il Duclaux (Traité de Microbiologie II) e l'Oppenheimer (Die Fermente, ecc. Leipzig, 1903).

Ora una delle leggi precipue che regola le reazioni catalitiche, è che *si deve tener conto del tempo entro il quale si ha un determinato risultato*, sicchè *in ricerche comparative si devono raffrontare fra loro i tempi di reazione e non i risultati ottenuti in tempi uguali*; sicchè il Bredig trattando dei rapporti fra rapidità di reazione e quantità di enzima, fa rilevare, che molte leggi stabilite dovranno esser modificate, perchè non è stato preso sufficientemente in considerazione il tempo di reazione.

È per seguire questi nuovi concetti, che ormai si debbono ritenere esatti e saldamente costituiti, che noi abbiamo stabilito nelle nostre ricerche di prendere in speciale considerazione il tempo entro il quale si otteneva la digestione di *due mm.* del cilindretto di albumina, lunghezza che era digerita in 5 ore da 10 goccie di pepsina Grübler aggiunta a 4 cmc. di una soluzione di acido cloridrico al 0.20 per cento. L'appunto principale, che, come si disse, era stato fatto alla modificazione di Nirenstein e Schiff è che ad essa non si sarebbe potuto applicare la legge di Schütz-Borissow e che la soverchia diluizione comportava troppo piccoli tratti digeriti, ma queste obbiezioni cadevano, quando noi, seguendo il concetto espresso da Bredig ed accettato da autorevoli e competenti autori, prendevamo come termine di confronto non i tratti digeriti, ma i tempi impiegati ad ottenere un determinato e relativamente piccolo risultato; sicchè abbiamo applicato la modificazione del metodo di Mett diluendo al decimo il contenuto gastrico ed operando in modo, che l'acidità in acido cloridrico fosse sempre man-

tenuta costante in ogni saggio, cioè fosse rappresentata dal 0.20 per cento di H Cl; in tal maniera noi crediamo di aver conseguito i vantaggi della modificazione di Nirenstein e Schiff (attenuazione dell'azione nociva dovuta a sostanze ostacolanti la digestione), senza andar soggetti agli errori eventuali della modificazione stessa. Adottando come termine di confronto il tempo di reazione e non la reazione, noi abbiamo applicato per la pepsina il metodo già in uso per la determinazione del labfermento; se non che noi non riteniamo che fra tempo e quantità di pepsina esista un rapporto semplice (anzi qualche ricerca, usando valori determinati di pepsina, ce lo farebbe già escludere); tuttavia, a scopo clinico, il termine di confronto *tempo* (ciò che è conforme alle vedute moderne) ci sembra dare, sia pure in materia bruta, per ora, ma con sufficiente esattezza un'idea dell'azione e della concentrazione pepsinica di un dato contenuto gastrico.

A fine di rendere più complete che era possibile le nostre ricerche, poichè la maggior parte dei pasti somministrati erano costituiti, come diremo tra poco, di soluzioni di peptone, sia del commercio, sia da noi preparato colla digestione dell'albume d'uovo, abbiamo voluto determinare la quantità di peptoni (in senso lato) del contenuto gastrico; ci siamo valsi perciò *del metodo colorimetrico* di Hofmeister, per quanto sia a nostra conoscenza, che si tratta di un metodo imperfetto e che dà valori solo approssimativi. Confrontando la quantità di peptoni presenti nel contenuto gastrico con la quantità di peptoni introdotti, si calcolava la quantità di peptoni scomparsa; se non che restava a domandarci, se il peptone scomparso era stato assorbito, in qualche maniera trasformato, oppure era passato nell'intestino. Riguardo alla prima ipotesi, all'*assorbimento*, rispondono con sufficiente chiarezza, se non con assoluta concordanza, ricerche già vecchie e ricerche recentissime: Anrep (1881) in cani con fistola gastrica vide che dopo un'ora e mezza lo stomaco assorbe dal 23 al 33 per cento di peptoni Witte; Brandl, pure in un cane con fistola gastrica, nota, dopo due ore, un assorbimento che va solo dal 2.68 al 13.26 per cento; infine Mering nel 1893, e recentissimamente Zunz e Reach, sono concordi nell'ammettere per lo stomaco un riassorbimento dei peptoni scarsissimo; lo Zunz poi fa rilevare il nessun rapporto esistente fra quantità relative delle albumosi del contenuto gastrico e tempo trascorso dalla ingestione del cibo.

Essendo adunque il riassorbimento scarsissimo, il peptone scomparso del contenuto gastrico, preso da noi in esame, doveva essere stato o trasformato o sospinto nell'intestino, perciò, evidentemente una determinazione dei peptoni poteva darci una norma soltanto relativa, e tuttavia non abbiamo voluto trascurare neppure questa ricerca, perchè, posta a cimento od aggiunta ad altre, poteva, eventualmente, servire al nostro scopo.

*
* *

Eccoci ora giunti ad esporre come procedevano, per determinare la presenza della plasteina nel contenuto gastrico; prima però riteniamo utile, anzi necessario, il far precedere qualche parola sui pasti, che abbiamo adoperato, e sulle modalità di somministrazione di essi.

In ogni individuo noi davamo prima i soliti pasti (di Ewald e di Leube) per stabilire la motilità e il chimismo gastrico in genere; allo scopo poi di controllo, per la motilità facevamo la ricerca dell'acido salicilurico nelle urine, dopo la somministrazione di salolo; di più talora per giudicare dell'assorbimento si dava dell'ioduro in capsula gelatinosa. Formatoci così un concetto sulle diverse attività dello stomaco, si ricorreva ai pasti, che dovevano servirci direttamente allo scopo.

In modo conforme a quanto ci risultava dalle ricerche *in vitro*, i pasti da noi sominìstrati erano di tre specie:

1. Una soluzione di 30-40 grammi di peptoni del commercio sciolti in 200 cmc. di acqua; la soluzione veniva neutralizzata, filtrata; il filtrato era completamente dealbuminizzato.

2. Una soluzione di peptoni (300 cmc.) ottenuti dalla digestione dell'albume d'uovo; la soluzione, completamente privata da sintonina e da albumina, aveva un contenuto in peptoni, che oscillava dal 10 al 15 per cento.

3. Un pasto costituito da 50-60 cmc. di albumina d'uovo coagulata, spappolata in 100-150 cmc. di acqua.

Il sapore dei singoli pasti era corretto con alcoolato di menta, di anice e zucchero. Prima della somministrazione dei pasti era svuotato e lavato accuratamente lo stomaco, fino a che l'acqua di rifiuto non usciva limpida e priva della reazione dell'albumina, ciò che per noi era assai importante. L'estrazione del pasto si effettuava a diversi intervalli e, salvo casi eccezionali, mediante una sonda rigida (la quale offriva maggiore affidamento di completa svuotatura), alla quale era applicato un tubo di gomma a due vie. In tale modo l'estrazione del pasto si effettuava bene e senza grande disturbo del soggetto.

Appena estratto, il contenuto gastrico era filtrato in ghiacciaia, per impedire, il più che era possibile, che la digestione continuasse al di fuori dello stomaco.

Si procedeva quindi ai diversi esami sul filtrato, nel modo con cui si disse più sopra: per quanto riguarda la plasteina, si seguiva il metodo a principio indicato per la ricerca della *plasteina solubile in vitro*: si pigliavano cioè 10-40 centimetri cubici del filtrato, si neutralizzavano e si filtravano, il filtrato si acidificava convenientemente con acido acetico e si bolliva. Se coll'ebollizione si formavano dei fiocchi di albumina, dovevamo riconoscere se si trattava veramente di plasteina; a tale scopo i fiocchetti venivano raccolti su filtro, accuratamente lavati, ed assieme al filtro messi in pochi centimetri cubici di una soluzione al 0. 20 per cento circa di soda; si filtrava nuovamente ed il filtrato, debolmente alcalino, fatto bollire, dava luogo, se la plasteina era presente, ad un precipitato di fiocchetti biancastri, un po' trasparenti, che prima impartivano alla soluzione un'opalescenza alle volte intensissima, poi si raccoglievano al fondo della provetta, dando un sedimento bianco o bianco-sporco, cotonoso, alle volte d'aspetto veramente *gelatinoso*, più o meno abbondante, a seconda della quantità di plasteina; assai spesso al di sopra del sedimento restava un liquido leggermente opalescente.

Una piccola porzione della soluzione alcalina, la quale era sospetta di contenere plasteina, veniva adoperata per metterne in evidenza la presenza con gli altri mezzi indicati a suo tempo (precipitazione della sostanza plasteinica, mediante la neutralizzazione della soluzione, comportamento speciale rispetto ai sali).

Di più, quando la quantità del contenuto gastrico estratto lo permetteva, ci siamo valsi di un'altra ricerca, la quale da una parte aveva lo scopo di confermare o no una osservazione del Sawjalow, dall'altra serviva di controllo alle nostre stesse indagini. Il Sawjalow aveva trovato che, se in una miscela di albumosi e succo gastrico, contenente plasteina, si uccidono con alcali i fermenti, dopo più ore compare ugualmente un precipitato di plasteina insolubile; ciò che proverebbe, secondo l'autore russo, che il passaggio della plasteina solubile allo stato di insolubilità non è dovuto a processi enzimatici. Ora noi potemmo assicurarci (ciò che avevamo fatto anche nelle esperienze *in vitro*), che l'asserzione di Sawjalow è vera anche per quanto riguarda il contenuto gastrico umano; nello stesso tempo poi la quantità di precipitato, che riscontravamo, abbandonando a sè il contenuto gastrico filtrato e neutralizzato, ci dava anche essa un'idea della maggiore o minore quantità di plasteina trovata primitivamente allo stato solubile. È a notarsi poi, che in contenuti gastrici, nei quali era presente la plasteina, il precipitato, che si otteneva abbandonando a sè il filtrato neutralizzato, era quasi sempre alquanto inferiore a quello che si riscontrava, lasciando a sè il filtrato non neutralizzato; il che probabilmente stava a provarci, che proseguendo la digestione, fuori dello stomaco, si formavano talvolta nuove porzioni (per quanto piccole) di plasteina.

***

Veduto così, come in generale si procedeva nelle nostre ricerche, possiamo senz'altro esporre riassuntivamente le nostre osservazioni, le quali, per quanto non numerose, sono però, a nostro credere, sufficienti per indicarci come si comporti la formazione di plasteina nello stomaco dell'uomo.

Osservazione I. — M..... M..... di 45 anni, facchino. Dal lato anamnestico, l'unico dato importante è che 15 anni or sono, pare abbia contratto la sifilide. Entra in Clinica per reumatismo articolare; oltre all'affezione articolare, che era di grado lievissimo (in via di guarigione), gli si riscontravano fatti di arteriosclerosi diffusa, fegato e milza leggermente ingranditi (sifilide), di più l'ammalato presentava sintomi di una forma iniziale di meningomieloencefalite parasifilitica.

Non accusa alcun disturbo da parte dell'apparecchio digerente. Dopo due o tre giorni dall'ingresso in Clinica, l'affezione articolare era guarita completamente; sicchè si potè senz'altro procedere agli esami seguenti:

1° *18 gennaio.* A stomaco vuoto, si somministra un pasto di prova costituito da un uovo, un pane, una tazza di brodo. Il contenuto gastrico, estratto dopo 3/4 d'ora, è costituito da 105 cmc. di un liquido gialliccio, appena un poco filante, quasi inodoro. La reazione è acida.

Acidità totale (dosata colla fenolftaleina e colla laccamuffa), espressa in acido cloridrico 2.48 ‰.

Acido lattico, assente.
a (cloro totale espresso in acido cloridrico) 3.9 ‰.
α (cloro fisso + acido cloridrico libero) 3.72 ‰.
b (cloro fisso) 1.916 ‰.
$\alpha - b$ (acido cloridrico libero) *1.804* ‰.
$a - \alpha$ (cloro volatile) 0.18 ‰.
Pepsina: 2 mm. del tubetto di Mett sono digeriti (dal contenuto gastrico filtrato trattato come si disse) in 18 ore.
Lab. Coagulazione del latte (10 cmc.) per mezzo di 1 cmc. di contenuto gastrico (trattato nel modo sopra esposto) in 30 minuti.
La *motilità* dello stomaco (ricerca con un pasto e col salolo) *normale.*

2° *20 gennaio.* Pasto costituito da *30 gm. di peptoni* del commercio in soluzione acquosa (veggasi sopra). Si estrae il contenuto gastrico dopo *50 minuti:* si hanno *90 cmc.* di liquido color giallo-brunastro. Reazione acida.
Acidità totale colla *laccamuffa 2. 19* ‰ e colla fenolftaleina *2. 993* ‰.
$a = 4.854$ ‰.
$\alpha = 4.789$ ‰.
$b = 3.238$ ‰.
$\alpha - b = 1.551$ ‰.
$a - \alpha = 0.065$ ‰.
Peptoni (in generale), nel liquido estratto, eliminata l'albumina (plasteina) sono contenuti circa *18* grammi.
Sintonina, reazione negativa.
Pepsina, 2 mm. del cilindretto d'albumina sono digeriti in 18 ore.
Lab, coagulazione in 35 minuti.
Plasteina. La ricerca si fa nel modo indicato: nella soluzione alcalina, colla ebollizione, si formano numerosi fiocchetti, che dopo qualche ora si raccolgono al fondo della provetta, dando al precipitato un aspetto evidentemente *gelatinoso.* Si praticano le altre reazioni di controllo con esito positivo.

3° *21 gennaio.* Stesso pasto di peptoni.
Dopo un'*ora* e *mezzo* circa si estraggono *80 cmc.;* il colore è un po' più pallido del giorno precedente. Reazione acida.
Acidità totale, colla laccamuffa *2. 48* ‰; colla fenolftaleina *2.726* ‰.
$a = 4.543$ ‰.
$\alpha = 4.412$ ‰.
$b = 2.477$ ‰.
$\alpha - b = 1.935$ ‰.
$a - \alpha = 0.131$ ‰.
Sintonina, assente. Peptoni, sono contenuti nelle quantità di circa 8 gm.
Pepsina, 2 mm. digeriti in 12 ore. *Lab*, coagulazione del latte in 40 minuti.
Plasteina; nella soluzione alcalina, coll'ebollizione, si hanno fiocchi più abbondanti, che non il giorno precedente e dopo qualche ora si deposita un precipitato di un bell'aspetto gelatinoso, più abbondante, che non il giorno 20 gennaio. (Si noti che la quantità di contenuto gastrico adoperato è stata uguale, cioè 30 cmc.).
Si praticano, come di solito, altre reazioni di controllo.

4° *22 gennaio.* Stesso pasto di peptoni. *Dopo due ore* si estraggono *55 cmc.*
Acidità totale; alla laccam. 2.70 ‰, alla fenolft. 3.1 ‰.
$a = 4.38$ ‰; $\alpha = 4.197$ ‰; $b = 2.555$ ‰; $\alpha - b = 1.642$ ‰; $a - \alpha = 0.183$ ‰.
Sintonina, assente; *peptoni* (al solito, eliminata l'albumina) contenuti in quantità di *5 gm.* circa.
Pepsina, 2 mm. digeriti in *nove ore e mezzo. Lab*, la coagulazione del latte *non avviene.*
Plasteina, reazione abbastanza abbondante, ma meno abbondante che non il giorno precedente.

5° *23 gennaio.* Previa lavatura gastrica accurata (l'acqua di rifiuto non dà reazione dell'albumina), si somministrano *300 cmc.* di soluzione di peptoni ottenuti dal chiaro d'uovo (v. sopra), in cui i peptoni sono circa nella proporzione

del 12 %. Si estrae il contenuto gastrico *dopo un'ora e mezzo*, si ottengono *60 cmc.* con reazione acida.

Acidità totale 1.72 ‰ (laccam.), 2.9 ‰ (fenolft.).

a = *3.478* ‰; α = *3.466* ‰; b = 1.8 ‰; $\alpha - b$ = *1.666* ‰; $a - \alpha$ = 0.012 ‰.

Sintonina, assente; *peptoni circa 9 gm.*; *pepsina* 2 mm. in *dieci ore*; *lab*; coagulazione in 45 minuti.

Plasteina. La prova *chimica* diede presenza di plasteina (precipitato abbondante, gelatinoso). Sul liquido estratto, si pratica la prova *biochimica*; il liquido somministrato, convenientemente neutralizzato, non dava reazione alcuna col siero immune rispetto all'ovo-albumina, lasciato nel termostato per un'ora (dopo 3 ore si aveva un debolissimo accenno a precipitato); il liquido estratto invece (convenientemente neutralizzato) dà reazione evidentissima sino alla diluizione di 1 %, messo a contatto dello stesso siero precipitante l'ovo-albumina, lasciando le provettine per un'ora nel termostato a 37°.

6° *24 gennaio*; 7° *25 gennaio*; 8° *26 gennaio.*

Si somministra per 3 giorni consecutivi un pasto di *ovo-albumina* (preparato come si disse sopra); la estrazione del contenuto gastrico si fa rispettivamente dopo 50 minuti, un'ora, un'ora e mezzo; la ricerca della plasteina, praticata nel filtrato allo stesso modo, con cui si era proceduto nelle stesse ricerche preparatorie *in vitro*, ha dato reazioni assai scarse, ma evidenti, tutti tre i giorni; per brevità non riportiamo gli altri dati relativi all'acidità, all'acido cloridrico, ecc., ci limitiamo solo a ricordare, che il giorno 26 gennaio la reazione del *lab* fu negativa.

Osservazione II. — I... F... di 18 anni, nubile. Ha numerose stigmate isteriche; nel febbraio 1903 andò soggetta ad attacchi convulsivi. Dal settembre 1903 soffre di accessi di vomito, che persistono tutt'ora, in nessun rapporto coi pasti. Accusa dolore all'epigastrio, specialmente quando esiste meteorismo intestinale. Si tratta di una *neurosi* gastrica (vomito isterico) probabilmente di origine riflessa (apparato genitale).

Senza che qui riferiamo estesamente sui pasti di prova, diremo, che il chimismo gastrico, la motilità dello stomaco e l'assorbimento (ioduro) sono del tutto normali. Riguardo agli altri pasti adatti alle nostre ricerche, eccone i risultati.

1° *31 gennaio.* Previa la solita svuotatura e lavatura gastrica, si somministrano 30 gm. di peptoni del commercio (preparati come si disse). Dopo un'ora si estraggono *110 cmc.*

Acidità totale, 2.139 ‰ (laccam.), 4.02 ‰ (fenolft.).

a = 4.292 ‰; α = 4.285 ‰; b = 2.298 ‰; $\alpha - b$ = 1.987 ‰; $a - \alpha$ = 0.007.

Sintonina, assente; peptoni nel liquido estratto permangono circa gm. 12. *Pepsina* 2 mm. sono digeriti in *18 ore*. *Lab*, coagulazione del latte dopo 30 minuti.

Plasteina. Nella soluzione alcalina, coll'ebollizione, si hanno numerosi fiocchetti, che si depositano dopo qualche ora dando un discreto precipitato gelatinoso. Altre reazioni della plasteina evidenti.

2° *1° febbraio.* Pasto come precedente. Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono *80 cmc.*

Acidità totale, 2.04 ‰ (laccam.), 3.14 ‰ (fenolft.).

a = 3.745 ‰; α = 3.743 ‰; b = 2.102 ‰; $a - b$ = 1.64 ‰; $a - \alpha$ = 0.00.2 ‰.

Sintonina, assente; *peptoni gm. 4. Pepsina* 2 mm. in 18 ore. *Lab*, nessuna coagulazione.

Plasteina. Il precipitato, che si ottiene, coll'ebollizione della soluzione alcalina, è un po' più scarso, che non il 31 gennaio.

3° *2 febbraio* Pasto come precedente. Estrazione, dopo *due ore*, di 50 cmc.

Acidità totale, 2.52 ‰ (laccam.), 3.94 ‰ (fenolft.).

a = 3.96 ‰; a = 3.96 ‰; b = 2.39 ‰; $\alpha - b$ = 1.57 ‰; $a - \alpha$ = 0.

Sintonina, assente; *peptoni gm. 4* circa; *pepsina*, 2 mm. digeriti in 14 ore; *lab*: coagulazione del latte dopo *1 ora*.

Plasteina. Reazione simile al 1° febbraio, forse un po' più scarsa.

4° *3 febbraio*. Si somministra *albumina* coagulata (60), in acqua (150), preparati come si disse; dopo *45 minuti*, si estraggono *50 cmc*. di liquido con qualche fiocco di albumina in sospensione.

Acidità totale, 1.31 °/₀₀; $\alpha - b = 1.19$ °/₀₀.

Sintonina, reazione discreta; *peptoni* (dopo dealbuminazione) gm. 6 °/₀ circa; *pepsina* 2 mm. digeriti in 18 ore; *lab*, coagulazione in 35 minuti.

Plasteina, reazione assai scarsa.

5° *4 febbraio*. Pasto come precedente. Estrazione dopo *un'ora e mezzo*, di 20 cmc. liquido.

Acidità totale: (laccam.) 1.43 °/₀₀, (fenolft.) 1.9 °/₀₀.

$a = 2.7$ °/₀₀; $\alpha = 1.658$ °/₀₀; $b = 1.3$ °/₀₀; $\alpha - b = 1.358$ °/₀₀; $a - \alpha =$ 0.042 °/₀₀.

Sintonina, reazione scarsa. *Peptoni* gm. 5 °/₀ circa. *Pepsina*: 2 mm. digeriti in ore 18.30. *Lab*: coagulazione in 40 minuti.

Plasteina, reazione scarsa; però la reazione è un po' più evidente che non il giorno 3.

6° *5 febbraio*. Lavatura accuratissima dello stomaco, come di solito e somministrazione di *250 cmc*. di soluzione al 10 °/₀, di peptoni, preparati dall'albume d'uovo.

Estrazione, dopo *50 minuti* di *15 cmc*. di liquido limpido.

Acidità totale (laccam.) 1.5 °/₀₀.

Acido cloridrico libero 1.358 °/₀₀.

Sintonina, assente; peptoni, rimangono nel liquido *gm. 4* circa. Pepsina 2 mm. digeriti in 16 ore. *Lab* assente (?)

Plasteina. La prova *chimica* è ben evidente: da notarsi l'*opalescenza* del liquido sovrastante al precipitato depositatosi, dopo qualche ora dall'ebollizione della soluzione alcalina, come è stato rilevato talora anche da Sawjalow per la plasteina ottenuta dall'ovo-albumina.

Sulla stessa soluzione somministrata all'ammalata si era provata l'azione precipitante di un siero immune rispetto all'ovo-albumina, senza risultato. Invece il liquido estratto dallo stomaco, dopo conveniente neutralizzazione, messo a contatto collo stesso siero, dà un precipitato evidente fino alla diluzione 1 su 10.

Osservazione III. — A... M..., di 29 anni, sarta. È sofferente di gastralgie dall'età di 20 anni, tali gastralgie, che lasciano talora degli intervalli di mesi, senza comparire, si accentuavano dopo i pasti, ma irregolarmente. Nel 1902 ai dolori si aggiunsero vomiti, mai però ematemesi. Per sospetto di ulcera gastrica, entrò in clinica-chirurgica e di là ricoverò nella clinica medica.

L'ammalata è notevolmente anemica, va soggetta a gastralgie non molto forti però, nè il dolore ha sede fissa, nè si risveglia colla pressione. In complesso però, se il sospetto di ulcera gastrica pregressa era lecito, nulla veniva ad avvalorarlo. Infatti le diverse prove per il *chimismo gastrico* (pasto di Ewald, di Leube), che ora per brevità tralascio, non diedero che dei risultati *normali* per qualità e quantità, ugualmente dicasi della *motilità* dello stomaco e della funzione di *assorbimento*. Anche a questa ammalata furono somministrati diversi pasti, per la ricerca della plasteina.

1° *9 febbraio*. Previa svuotatura e lavatura gastrica accuratissima, si somministrano *300* cmc. di soluzioni di peptoni (al 12 °/₀ circa), preparati dall'ovo-albumina.

Dopo *45* minuti si estraggono *36* cmc. di liquido limpido.

Acidità totale: (laccam.) 1.60 °/₀₀; $\alpha - b = 1.425$ °/₀₀.

Sintonina, assente; *peptoni* (previa dealbuminazione, come al solito) gm. 9 circa. *Pepsina 2* mm. sono digeriti in 16 ore. *Lab;* coagulazione del latte in 35 minuti.

Plasteina. La reazione *chimica* della plasteina è evidente, ma piuttosto scarsa; opalescenza della soluzione alcalina, come nel caso precedente.

La prova *biochimica* (nelle condizioni più volte esposte) dà per risultato una precipitazione, a $^1/_{10}$ evidentissima, appena accennata a diluizione $^1/_{100}$. Il liquido somministrato non dava precipitato di sorta col siero stesso.

2° *10 febbraio.* Stesso pasto del giorno 9. (La soluzione dei peptoni contiene circa il 13 $^0/_{00}$ di peptoni). Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono solo *15* cmc. di liquido limpido.

Acidità totale: (laccam.) 1.83 $^0/_{00}$. *Acido cloridrico libero* ($\alpha - b$) = 1.60 $^0/_{00}$. *Peptoni* rimasti circa gm. *4*. *Pepsina,* *2* mm. in 16.30 ore. *Lab:* coagulazione in 45 minuti.

Plasteina. La reazione *chimica* è più abbondante del giorno precedente, in quanto adoperando *8* cmc. di contenuto gastrico filtrato, si ha un precipitato (in soluzione alcalina ed ebollizione) uguale (per quantità) approssimativamente a quello del giorno precedente, in cui si erano adoperati *20* cmc.

La prova *biochimica* dà (solo col contenuto gastrico estratto) precipitato a 1 $^1/_{100}$ evidente, appena percettibile a 1 $^1/_{1000}$.

3° *11 febbraio.* Pasto costituito da *30* gm. di peptoni del commercio in *200* di acqua. Dopo un'ora si estraggono *80* cmc. di liquido.

Acidità totale: (laccam.) 1.75 $^0/_{00}$, (fenolft.) 2.8 $^0/_{00}$.

a = 2.97 $^0/_{00}$; α = 2 95 $^0/_{00}$; b = 1.46 $^0/_{00}$; $\alpha - b$ = 1.49 $^0/_{00}$; $a - a$ = 0.02 $^0/_{00}$.

Peptoni (rimasti) circa gm. 9. *Pepsina:* 2 mm. in ore 15.30. *Lab:* coagulazione in un quarto d'ora.

Plasteina. Presente, ma in scarsa quantità.

4° *12 febbraio.* Medesimo pasto del giorno precedente; l'estrazione si fa dopo *un'ora e mezza,* si ottengono *40* cmc.

Acidità totale: (laccam.) 2.77 $^0/_{00}$; (fenolft.) 3.1 $^0/_{00}$.

a = 4.2 $^0/_{00}$; α = 4.196 $^0/_{00}$; b = 2.05 $^0/_{00}$; $\alpha - a$ = 2.146 $^0/_{00}$; $a - \alpha$ = 0.004 $^0/_{00}$.

Sintonina, traccie (?). *Peptoni* residuati circa 5 gm. *Pepsina:* 2 mm. in *15 ore. Lab:* coagulazione in 30 minuti.

Plasteina. Il precipitato ottenuto coll'ebollizione della soluzione alcalina, è assai più abbondante, che non il giorno precedente.

5° *13 febbraio.* Stesso pasto di peptoni Si estraggono, dopo *due* ore, 26 cmc. Si operano le diverse ricerche collaterali colla minor quantità di liquido, per avere a disposizione *20* cmc. (come il giorno precedente) di liquido per l'esame della plasteina.

Acidità totale: (laccam.) 1.99 $^0/_{00}$. *Acido cloridrico libero* ($\alpha - b$) = *1.7* $^0/_{00}$. *Peptoni,* residuati circa 5 gm. *Pepsina:* 2 mm. digeriti in 14 ore. *Lab:* coagulazione in 30 minuti.

Plasteina. Reazione evidentissima, ma un po' più scarsa del giorno precedente.

6° *14 febbraio.* Si somministra un pasto di albume d'uovo, coagulato (80 in 150); dopo *un'ora e mezzo* si estraggono *30* cmc. di liquido con qualche tenuissimo fiocchetto.

Acidità totale: (laccam.) 2.19 $^0/_{00}$, (fenolft.) 2.7 $^0/_{00}$.

a = *3.84* $^0/_{00}$; α = *3.837* $^0/_{00}$; b = *1.9* $^0/_{00}$; $\alpha - b$ = *1.937* $^0/_{00}$. $a - \alpha$ = 0.003 $^0/_{00}$.

Sintonina, reazione abbastanza abbondante; *peptoni* (previa dealbuminazione) circa 10 $^0/_0$.

Pepsina, 2 mm. digeriti in 18 ore. *Lab:* coagulazione in 35 minuti.

Plasteina. Nella soluzione alcalina, coll'ebollizione, si ottiene un precipitato appena visibile.

7° *17 febbraio.* Medesimo pasto d'albume d'uovo. L'estrazione si fa dopo *2 ore* e si ottengono *15* cmc.

Non si notano differenze essenziali dal giorno precedente: $\alpha - b$ (acido cloridrico libero) = 1.96 °/₀₀; i *peptoni* sono contenuti circa al 9 °/₀; la *pepsina* ed il *lab* come al giorno 14. La reazione della *plasteina* è pure scarsa, ma meno scarsa, che non il giorno precedente.

***

Le tre osservazioni che ho fatto precedere, riguardano persone, che quantunque ricoverate in Clinica per diverse affezioni, pure, per quanto riguarda il loro apparecchio digerente, e, più specialmente, per quanto concerne lo stomaco, dovevano ritenersi normali: infatti la *motilità gastrica*, saggiata coi pasti e con la prova del salolo, l'*assorbimento* della mucosa gastrica, saggiata coll'ioduro, erano del tutto normali. Ed alla stregua dei concetti, che tuttora si hanno sul *chimismo gastrico*, anche questo si comportava in *maniera fisiologica;* così l'acido cloridrico libero aveva delle oscillazioni, ma si manteneva in limiti normali, i fermenti (pepsina e lab) in linea generale spiegavano un'attività fisiologica, non esistevano fermentazioni anormali, nè vi erano presenti sostanze di significato patologico. Sicchè ora dobbiamo, riassuntivamente, vedere come si comporta la *plasteina* nello stomaco umano normale.

Anzitutto, dove abbiamo ottenuto risultati più evidenti, è stato con la somministrazione dei peptoni: ora noi abbiamo somministrato pasti di peptoni, in primo luogo per operare *in vivo* in maniera confrontabile a quanto avevamo fatto *in vitro* e più specialmente, perchè *in vitro* i dati più certi erano stati stabiliti operando sui peptoni. I pasti costituiti da questi ultimi, se avevano dei difetti, possedevano però l'immenso vantaggio della semplicità e quindi da essi minor fonte d'errori: ciò che era necessario applicandoci a ricerche nuove.

Di più la somministrazione di peptoni ci aveva lasciato adito ad una speranza: di poter cioè, calcolando la quantità di essi, scomparsa dal contenuto gastrico, giudicare dello stadio, in cui si trovava la digestione al momento dell'osservazione e di poter ancora vedere, quale rapporto esisteva fra quantità di peptoni scomparsi e quantità di plasteina formatasi. Abbiamo però già fatto rilevare, come troppe fonti di errori ci avrebbero tratto a giudizi fallaci riguardo al primo punto, quindi poca norma ci avrebbe dato la quantità di peptoni in relazione con lo stadio della digestione. Riguardo poi ad un supposto rapporto fra peptoni e plasteina, dobbiamo confessare, che purtroppo anche qui poco possiamo dire: ammesso che la maggior parte dei peptoni fosse trasformata e non semplicemente assorbita o sospinta nell'intestino, si dovrebbe inferire dai nostri risultati, che nessun rapporto esiste fra peptoni scomparsi e plasteina formata. Infatti, osservando come vanno le cose nel 1° caso (M... M...) e prendendo in esame i giorni 20, 21, 22 gennaio, vediamo, che sono scomparsi rispettivamente 12, 22, 25 gm. di peptoni, mentre invece la plasteina il giorno 21 è più abbondante del giorno 20, ma il giorno 22 è meno abbondante del 21; sicchè basterebbe questa osservazione per mettere in dubbio il rapporto fra quantità di peptoni e quantità di plasteina. Dobbiamo però far notare che l'osservazione nostra ha ancora minor valore di quanto può, a prima vista, sembrare, perchè

abbiamo parlato solo di trasformazione di peptoni, mentre sappiamo, che una porzione di essi, per quanto piccola, è assorbita, ed un'altra porzione passa indubbiamente, immutata nell'intestino. A ciò dobbiamo aggiungere, che noi ci siamo solo occupati della *plasteina*, varietà *solubile*, ma potrebbe per avventura accadere, che nello stomaco umano, col procedere della digestione, dalla plasteina solubile si formasse della plasteina *insolubile*, la quale, per motivi ovvii, non può cadere sotto la nostra osservazione; di più eventualmente potrebbe anche succedere, che ad un certo punto della digestione gastrica una porzione della plasteina fosse assorbita o spinta nell'intestino: ecco adunque altre ragioni, che tolgono ancora valore allo sforzo di stabilire un rapporto qualsiasi fra peptoni scomparsi e plasteina formatasi nello stomaco umano.

Esiste una relazione fra quantità di acido cloridrico libero e di plasteina, originatasi nello stomaco normale? A dire il vero, finora non abbiamo nelle osservazioni precedenti sufficienti dati per rispondere a tale domanda: ci limiteremo per ora a far notare, che alcuni risultati parlerebbero in favore dell'esistenza di un certo rapporto fra acido cloridrico e plasteina: infatti la reazione plasteinica non costantemente è più o meno accentuata, in dipendenza dell'ora di estrazione del pasto, tant'è che mentre di solito nel contenuto gastrico, estratto dopo un'ora e mezzo dall'ingestione del pasto, la reazione plasteinica è più forte, talora la reazione è più intensa nel contenuto gastrico estratto dopo un'ora o dopo due ore: a questi casi eccezionali corrisponde un comportamento speciale dell'acido cloridrico. Basta, per accorgersi di ciò, dare un'occhiata all'*Osservazione II*, dalla quale appare, che nel contenuto gastrico estratto *dopo un'ora* si ha la massima quantità di plasteina, minor quantità di plasteina si ha *dopo un'ora e mezzo*, e la reazione è forse più scarsa dopo *due ore:* la quantità di *acido cloridrico libero* ($\alpha - b$) è rispettivamente: 1. 987 °/₀₀, 1. 64 °/₀₀, 1. 57 °/₀₀. Ma su questo fatto non osiamo per ora insistere e solo accenniamo ad esso, forse le osservazioni successive nel campo patologico ci porgeranno dati più probativi.

Limitandoci sempre ai pasti costituiti da peptoni, ci resterebbe a domandare, in quale rapporto si trovano i fermenti gastrici di fronte alla formazione ed eventualmente alla quantita di plasteina. Prima di tutto abbiamo fatti, che tendano a risolvere la questione controversa, se sia cioè il *lab* o la *pepsina*, che provochi la formazione di plasteina? Anche qui possiamo dire poco, almeno per ora, e qui pure i reperti successivi, nello stomaco non fisiologico, ci soccorreranno: tuttavia vogliamo far notare, che riguardo al *lab* non solo non sembra esistere un rapporto fra rapidità di coagulazione del latte (estrinsecazione del grado di attività labica) e quantità maggiore o minore di plasteina, ma qualche dato ci indurrebbe addirittura a ritenere *la presenza del lab non necessaria per l'originarsi della plasteina;* infatti talora accidentalmente la reazione propria del *lab* mancava, e ciò nondimeno il precipitato plasteinico non solo si otteneva, ma ancora era abbondante.

Riguardo alla pepsina, per lo più coincide una quantità maggiore di plasteina, con una concentrazione maggiore di pepsina (almeno giudicando alla stregua

del concetto sopra espresso, basato sul tempo di reazione); altre volte questo rapporto sembra mancare; sicchè in tali casi l'attività enzimatica proteolitica non sarebbe parallela all'attività proteosintetica. Per riassumere brevemente in linea generale possiamo dire, che la *reazione della plasteina solubile è massima nel contenuto gastrico estratto dopo un' ora e mezzo dalla somministrazione di un pasto di peptoni, che detta reazione appare già nel contenuto gastrico dopo tre quarti d'ora dalla somministrazione del pasto stesso; dopo due ore la reazione plasteinica è assai evidente, ma più scarsa che non dopo un'ora e mezzo; la reazione massima coincide quasi sempre con una maggiore abbondanza di acido cloridrico libero e spesso, ma non costantemente, con una maggiore attività pepsínica. Ciò nello stomaco normale.* Ci siamo chiesti, perchè dopo due ore, la reazione plasteinica sia più scarsa, ma è un quesito cui non si può rispondere, poichè si affacciano contemporaneamente parecchie ipotesi: la reazione della plasteina solubile è più scarsa, perchè una porzione di essa è passata allo stato insolubile? oppure perchè è stata assorbita dalla mucosa gastrica? o finalmente si deve ammettere, che, almeno in parte, si sia portata nel tubo intestinale? Ipotesi tutte lecite, che forzatamente debbono rimanere allo stato soltanto di ipotesi.

Abbiamo finora parlato di reazione plasteinica ed anche di *reazione massima*, ma ci teniamo a far notare, che anche la *reazione massima corrisponde a quantità di plasteina relativamente piccole, formatesi nello stomaco*, anzi l'evidente differenza fra il quantitativo di plasteina originatasi nello stomaco umano e plasteina formatasi in vitro per azione del succo gastrico artificiale, suggerisce *l' idea che non tutta la plasteina si origini nel tubo gastrico, ma ancora, ed in buona parte, si formi nell' interno delle pareti, nella mucosa gastrica stessa.*

Riguardo ai pasti di peptoni, ottenuti dall'albume d'uovo, abbiamo detto che dovevano servire semplicemente di controllo, mediante la *prova biochimica:* la quale ci ha mostrato che *in seno ad una soluzione di peptoni si forma durante la digestione gastrica normale una sostanza proteica a determinati caratteri (plasteina) precipitabile da un siero immune rispetto all'albumina, da cui la plasteina stessa ha preso prima origine.*

Il fatto è abbaslanza strano, tanto più per il concetto espresso da qualche autore sull'azione della digestione sulle sostanze precipitabili; ma su ciò ci siamo già trattenuti a suo tempo: ora vogliamo soltanto fare rilevare, come la reazione biochimica è sufficientemente utilizzabile soprattutto a scopo di controllo *qualitativo* e forse anche dal lato *quantitativo.*

Due parole ancora sui risultati ottenuti coi pasti di *albumina d'uovo:* purtroppo i risultati sono assai scarsi; infatti ciò che soltanto possiamo dire è che nelle prime *due ore* della digestione gastrica normale, dall'ovo-albumina si forma pochissima plasteina; per cui si dovrebbe desumere anche qui, che il processo proteolitico è ben separato dal processo proteosintetico e non contemporaneo ad esso. Forse la pochezza dei risultati a questo proposito è attribuibile, almeno in parte, alla soverchia semplicità e piccolezza dei pasti; ma noi, ripetiamo, della semplicità avevamo bisogno, a noi premeva di aver reazioni chiare, evidenti, quindi abbiamo dovuto rinunciare a pasti più copiosi, che soggiornando più

tempo nello stomaco avessero permesso eventualmente l'estrinsecazione delle attività proteosintetiche dei fermenti, donde la formazione di plasteina. Per le esperienze di Pawlow e dei suoi allievi, in ispecial modo di Khigine, il quale riprese, in condizioni incomparabilmente migliori, le ricerche di Heidenhain si può dire stabilito che la secrezione peptica, e quindi la forza digestiva del succo gastrico, varia nelle diverse ore ed a seconda delle specie e delle quantità di cibo ingerito; ma in generale si può affermare, che è durante la *terza ora* della digestione, che la *potenza proteolitica* ragginnge il suo massimo, per cui per avere ricerche di confronto, per stabilire un paragone fra le attività, proteolitica e proteosintetica, era necessario un pasto più abbondante di quelli da noi somministrati ed un' estrazione del contenuto gastrico al di là della terza ora: ci auguriamo, che ricerche ulteriori negli animali e forse anche nell'uomo, vengano a colmare questa lacuna. Ad ogni modo possiamo dire, che durante le *prime due ore* della digestione peptica dall'ovo-albumina si forma bensì sostanza plasteinica, ma solo in traccie.

***

Non crediamo di esserci fermati troppo lungamente nel campo fisiologico, poichè si tratta di ricerche nuove, di studi recentissimi, la cui applicazione alla patologia umana non era possibile, se non dopo aver sviscerato completamente e dettagliatamente l'argomento per quanto concerneva l'uomo normale.

Le nostre osservazioni nel campo patologico riguardano parecchie forme morbose, ma soprattutto ci siamo prefissi di ricercare il comportamento della plasteina in affezioni ben definite del tubo gastro-enterico; ed è su di queste ultime, che noi più volentieri riferiamo.

OSSERVAZIONE IV. — C..... G....., di 34 anni, negoziante. Dolori gravativi alla regione epigastrica; i dolori sono presenti a digiuno e si accentuano circa due ore dopo l' ingestione del cibo. La pressione sulla regione epigastrica è dolorosa ed il dolore si irradia lateralmente e posteriormente. Due ore dopo l' ingestione del cibo ha spesso, insieme al dolore, vomito delle sostanze ingerite. In base all'esame obbiettivo ed agli esami ripetuti del contenuto gastrico, la diagnosi più probabile pare quella *di ipercloridia in soggetto neurastenico.*

Lo stomaco del paziente a digiuno, non è mai vuoto, ma contiene dai 20 ai 40 cmc. di liquido con acidità elevata e con valori di *acido cloridrico* relativamente alti (0. 80-0. 90 ‰).

1° *28 gennaio.* Si somministra il solito piccolo pasto di prova; dopo *50* minuti si estraggono 120 cmc. di liquido leggermente bianco-gialliccio, di odore non fermentato, leggermente filante.

Acidità totale, gm. 3. 4 ‰.

a = gm. 5. 29 ‰ : α = gm. 5. 25 ‰; b = gm. 2. 85 ‰; $a - b$ = gm. *2. 4* ‰; $a - \alpha$ = 0. 04 ‰.

Acido lattico, assente.

Sintonina, reazione scarsa; *peptoni* 2. 5 ‰ circa; pepsina 2 mm. sono digeriti in *16* ore; lab. coagulazione del latte in 30'. *Motilità, assorbimento* (salolo, ioduro) normali.

2° Previa svuotatura e lavatura dello stomaco, si somministrano *30* gm. di peptoni del commercio (*30 gennaio*) preparati come al solito.

Si pratica l'estrazione del contenuto gastrico *un' ora e mezzo* dopo l'ingestione di peptoni: cmc. *90* di liquido giallo-verdognolo, inodoro.

Acidità totale, gm. 2 556 ‰ (laccam.): gm. 3. 3 ‰ (fenolft.).

a = gm. 4. 57 ‰; α = gm. 4. 558 ‰; b = gm. 2. 06 ‰; $\alpha - b$ = gm. 2. 498 ‰; $a - \alpha$ = 0 012 ‰.

Sintonina, assente; *peptoni*, rimasti nel liquido estratto, circa gm. 6. *Pepsina*, 2 mm. del cilindretto di albumina sono digeriti in 18 ore; la coagulazione del latte si compie in 30′.

Plasteina, 30 cmc. del filtrato si trattano al solito modo; i fiocchetti solubili in alcali diluito sono assai abbondanti: tale soluzione portata ad ebollizione lascia separare numorosissimi fiocchetti, che abbastanza rapidamente danno luogo ad un sedimento di aspetto veramente gelatinoso; il liquido sovrastante è leggermente opalescente. Piccole porzioni della soluzione alcalina danno, trattate opportunamente, le reazioni della plasteina.

3° *31 gennaio*. Lavatura accuratissima dello stomaco e successiva somministrazione di una soluzione di peptoni, ottenuti, come si disse, dall'albume d'uovo. Tale soluzione contiene circa il 10 % di peptoni.

Dopo *un'ora*, si estraggono circa *120* cmc. di liquido limpido, leggermente giollognolo.

Acidità totale: (laccam.) gm. 3. 25 ‰, (fenolft.) 4. 7 ‰.

a = 3. 74 ‰; α = 3. 74 ‰; b = 1. 06 ‰; $\alpha - b$ = 2. 68 ‰; $a - a$ = 0.

Sintonina, assente, peptoni rimasti nel liquido circa gm. 6. *Pepsina*, 2 mm. sono digeriti in 15 ore.

Nessuna coagulazione del latte (*lab* assente?).

Plasteina, prova *chimica*: la soluzione alcalina dei fiocchetti ottenuti, fatta bollire, lascia separare un abbondante precipitato.

Prova biochimica: mentre il liquido somministrato non dava in un'ora nessuna precipitazione, messo a contatto con siero immune, rispetto all'ovo-albumina, il contenuto gastrico, debitamente neutralizzato dà precipitazione evidente a un decimo, un accenno alla precipitazione a $^{1}/_{100}$.

Osservazione V. — M... F... di anni 30, domestica.

Da tre anni disturbi dispeptici; nel 1902 dolori alla regione gastrica, vomito, ematemesi ed enterorragie. Ai primi dell'aprile 1904 fu colta da dolori violenti e notò sangue nerastro nelle feci.

Attualmente soffre dolori, che insorgono talora a digiuno, talora dopo l'ingestione di cibo, dopo 2-4 ore dall'ingestione del cibo stesso; il dolore ha il suo massimo sulla linea mediana, sotto l'appendice ensiforme e s'irradia all'ombellico ed al quadrante superiore destro dell'addome, nella quale ultima località si risveglia dolore alla palpazione. Appetito quasi esagerato. Stomaco in limiti normali; l'insufflazione gastrica mette in evidenza una insufficienza pilorica.

A digiuno non si estraggono che pochi centimetri cubi di liquido incoloro, acido che dimostra la reazione dell'*H Cl* libero assai evidente. Un piccolo pasto di prova estratto *dopo un'ora*, mostra *acidità totale* di gm. 2. 74 ‰.

Acido cloridrico libero in quantità di gm. 2 38 ‰.

In base ai dati anamnestici e fisici, si fa diagnosi di *ulcera duodenale* accompagnata da *ipercloridria*.

1° *19 aprile*. Previa svuotatura e lavatura dello stomaco, si somministrano *30* gm. di peptoni del commercio, preparati come di solito.

Dopo *un'ora e mezzo*, si estraggono *75* cmc. di liquido

Acidità totale: (laccam.) gm. 2 8 ‰; (fenolft.) gm. 3. 7 ‰.

a = 4. 3 ‰; α = 4. 3 ‰; b = 1. 6 ‰; $\alpha - b$ = 2. 7 ‰; $a - \alpha$ = 0.

Acidalbumina assente. *Peptoni* (previa, come di solito, la dealbuminizzazione del liquido) in quantità di gm 7. *5* circa. *Pepsina, 2 mm.* del cilindretto di albumina sono digeriti in 14 ore. Coagulazione del latte in 55′.

Plasteina. Si procede come di solito, e nella soluzione alcalina dei fiocchi raccolti si separano, mediante l'ebollizione, numerosi fiocchetti, che si depositano in alto strato di aspetto gelatinoso.

2° *20 aprile.* Pasto come giorno precedente. Dopo un'ora si estraggono *100* cmc. di liquido paglierino.

Acidità totale, gm. 2. 75 °/₀₀ (laccam.); gm. 3. 4 °/₀₀ (fenolft.).

a = gm. 4. 26 °/₀₀; α = gm. 4. 258 °/₀₀; b = gm. 1. 8 °/₀₀; $\alpha - b$ = gm. 2. 458 °/₀₀; $a - \alpha$ = gm. 0. 002 °/₀₀.

Sintonina, assente; *peptoni* residuati, nel liquido estratto, gm. *9* circa. *Pepsina*, 2 mm. digerita in 15 ore; *lab*, coagulazione in 30′.

Plasteina. Reazione un pochino più scarsa del giorno precedente, ma sempre più abbondante che non nell'uomo normale dopo ugual pasto ed alla stessa distanza dalla ingestione del cibo.

3° *21 aprile.* Lavatura gastrica accuratissima, poi somministrazione di *300* cmc. di soluzione al 13 °/₀ circa di peptoni ottenuti dall'albume d'uovo. Dopo *un'ora* si estraggono *30* cmc. di liquido limpido, appena gialliccio.

Acidità totale, gm, 3 °/₀₀ (laccam.); gm 3. 5 °/₀₀ (fenolft.).

a = gm. 3. 86 °/₀₀; α = gm. 3. 86 °/₀₀; b = gm. 1. 3 °/₀₀; $\alpha - b$ = gm. *2. 56* °/₀₀; $a - \alpha = 0$.

Sintonina, assente. *Peptoni* rimangono circa gm. 10 nel liquido estratto.

Pepsina, 2 mm sono digeriti in 14 ore; *lab:* coagulazione del latte in *un'ora*.

Plasteina. La reazione *chimica* è evidentissima, abbondante; il liquido, sovrastante al precipitato cotonoso, mostra una leggiera opalescenza. La reazione *biochimica* resta positiva fino a $^1/_{1000}$ nel liquido estratto dallo stomaco, mentre era negativa nella soluzione originale di peptoni.

Osservazione VI. — G... C... di anni 56.

Nel luglio 1903 cominciano i fenomeni morbosi relativi all'attuale affezione. Inappetenza, dimagramento, debolezza. Dolori gravativi e talora pulsanti alla regione epigastrica, i dolori si accentuano colla ingestione di cibo. Non vomito.

All'esame si constata una tumefazione alla regione epigastrica, e si palpa quivi un tumore della grossezza di un uovo di gallina, indolente alla palpazione.

L'ammalato, appartenente alla Clinica chirurgica, fu operato; si riscontrò un *carcinoma* della regione pilorica.

I vari esami del contenuto gastrico dimostrarono grave ristagno dei cibi nello stomaco, assenza di acido cloridrico libero, presenza di acido lattico.

1° *15 febbraio.* Solito pasto di *peptoni* del commercio, previa accurata lavatura gastrica.

Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono *120* cmc. di un liquido giallognolo con qualche fiocco in sospensione.

Odore sgradevole, fermentato leggermente.

Acidità totale, gm. 1. 82 °/₀₀ (laccam.); gm. 3. 68 °/₀₀ (fenolft.).

Acido cloridrico libero, assente. *Acido lattico*, presente.

Sintonina, assente; *peptoni* residuati gm. 18 circa

Pepsina, 2 mm. del cilindretto di albumina son digeriti in 26 ore.

Lab, coagulazione del latte in 25′.

Plasteina. Il filtrato neutralizzato è filtrato nuovamente: il nuovo filtrato acidificato debolmente con acido acetico e portato ad ebollizione, dà luogo ai bei fiocchi di albumina coagulabile. Tali fiocchetti raccolti in soluzione debole di soda *non si sciolgono quasi affatto*, ed il filtrato, portato ad ebollizione, si *intorbida* solo *leggermente*.

Dunque reazione plasteinica quasi nulla.

2° *16 febbraio.* Pasto come il precedente; *dopo 2 ore e mezzo* si estraggono *200* cmc. di liquido giallognolo di odore assai fermentato.

Acidità totale, gm. 1. 17 °/₀₀ (laccam.); gm. 2. 5 °/₀₀ (fenolft.).

Acido cloridrico libero, assente; *acido lattico*, reazione intensa.

Sintonina: traccie (?); *peptoni* residuati circa 14 gm.

Pepsina, 2 mm. digeriti in 24 ore. *Lab*, coagulazione del latte in 40′.

Plasteina. Anche qui abbondanti fiocchetti di albumina, che non offrono le proprietà della plasteina: questa è *assente*.

3° *16 febbraio* (ore 14. 30'). Pasto di peptoni, come al mattino. Dopo *3 ore e mezzo* si estraggono 190 cmc., i quali mostrano assenza di acido cloridrico libero, presenza di acido lattico; la pepsina ed il labfermento, come al mattino. Nel filtrato si riscontra *molta albumina*, mentre la *plasteina è assente*.

4° *17 febbraio* (ore 8). Come al solito accurato lavaggio gastrico, finchè l'acqua fuoriesce dalla sonda priva della minima traccia di albumina; si somministrano *300* cmc. di soluzione (al 13 °/₀ circa) di peptoni, preparati dall'albume d'uovo.

Dopo *un'ora e mezzo*, si estraggono *280* cmc. di liquido giallo-oscuro (il liquido ingerito era color giallo-paglia).

Acidità totale, gm. 1. 75 °/₀₀ (laccam.), 2 90 °/₀₀ (fenolft.).

Acido cloridrico libero, assente; *acido lattico*, reazione intensa. *Peptoni* residui gm. 24 circa.

Pepsina, 2 mm. digeriti in 24 ore; coagulazione del latte in 20 minuti.

Plasteina, prova *chimica* e *biochimica negative:* nel filtrato è presenza di albumina.

5°-6°. *17 febbraio* (ore 15), *18 febbraio* (ore 8). Si somministrano due pasti di albumina d'uovo coagulata; l'estrazione si fa rispettivamente dopo *2 ore* e dopo *3 ore e mezzo* dall'ingestione del cibo. La *reazione* della *plasteina* fu negativa ambedue le volte.

Osservazione VII. — G.... B...., d'anni 60.

Da circa 7 mesi dispepsia con eruttazioni acide e rigurgito di sostanze alimentari; da 5 mesi si aggiunge il vomito di colore *posa di caffè*. Attualmente forte anemia, stato cachettico. Nel vomito si riscontra presenza di pigmenti sanguigni. Gli esami del contenuto gastrico a digiuno e dopo vari pasti (con estrazione a varia distanza dall'ingestione del cibo), lasciano vedere che vi ha un accentuato ristagno gastrico; *l'acido cloridrico libero* sempre fu assente, *l'acido lattico*, presente.

Pepsina, assente. La coagulazione del latte si compiva fra 35 e 40 minuti. Si fa diagnosi di *carcinoma gastrico* basandosi sui dati anamnestici e fisici.

1° *4 marzo*. Si somministrano *30* gm. di peptoni del commercio sciolti in 250 cmc. di acqua e dealbuminizzati, come al solito: secondo abitudine, i peptoni si danno dopo aver lavato lo stomaco.

Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono 150 cmc. di liquido.

Acidità totale, gm. 1. 43 °/₀₀ (laccam.); gm. 1. 9 °/₀₀ (fenolft.).

HCl libero, assente; *acido lattico*, presente.

Sintonina, assente; *peptoni* residui circa 15 gm.; *pepsina* assente; coagulazione del *latte* in 30 minuti.

Plasteina, assente; però si notano, in soluzione acida ed ebollizione, dei fiocchetti di albumina che non sono riconosciuti per plasteina.

2° *5 marzo*. Stesso pasto di peptoni. Dopo *3 ore* si estraggono *220* cmc. di liquido.

Acidità totale: gm. 1. 6 °/₀₀ (laccam.), gm 2. 3 °/₀₀ (fenolft.).

HCl libero, assente; *acido lattico* presente. *Pepsina* assente. *Lab* normale.

Plasteina assente; nel contenuto gastrico è contenuta invece *albumina* coagulabile.

3° *6 marzo*. Accuratissima lavatura gastrica e somministrazione successiva di *300* cmc. di soluzione al 14 °/₀ (circa) di peptoni, ottenuti dall'albume d'uovo. Dopo *2 ore*, si estraggono *250* cmc., i quali hanno un'*acidità totale* di gr. 1. 9 °/₀₀; *acido cloridrico libero*, assente; *acido lattico*, presente; *pepsina*, assente; coagulazione del latte in 35 minuti.

Plasteina. Le prove *chimiche* e *biochimica* restano *negative*.

OSSERVAZIONE VIII. — N.... A...., di anni 48.

Da circa 4 mesi dolori ai quadranti superiori dell'addome; attualmente condizioni generali assai deperite; tinta subitterica, fegato ingrossato, qua e là si palpa qualche nodulo sulla sua superficie; negli ultimi giorni itterizia e vomito. Venuto a morte, si riscontra una cicatrice da ulcera rotonda pregressa al piloro, senza fatti stenosanti; al piloro (intorno alla cicatrice) piccoli noduletti neoplastici: *carcinoma nodulare del fegato*.

In vita si era diagnosticato il carcinoma del fegato e solo sospettato il neoplasma gastrico.

La motilità dello stomaco era ben conservata. Il 14 marzo si era somministrato un pasto di Leube: dopo due ore e mezzo si erano estratti 80 cmc., l'acidità totale risultò di 0.88 °/₀₀; l'*HCl libero* ($\alpha - b$) era contenuto nelle proporzioni di 0. 219 °/₀₀; acido lattico assente.

1° *15 marzo*. Pasto di peptoni del commercio.

Dopo *un'ora*, si estraggono *100* cmc. di liquido.

Acidità totale, gm. 1. 03 °/₀₀ (laccam.), gm. 2. 05 (fenolft.).

HCl libero, assente; *acido lattico*, assente.

Sintonina, assente; *peptoni* residuati gm. 19 circa. *Pepsina:* 2 mm. della colonnina di albume d'uovo sono digeriti in 40 ore. *Lab.*, coagulazione del latte in *un'ora*.

Plasteina: reazioni *negative*.

2° *16 marzo*. Pasto come il giorno precedente, l'estrazione si fa dopo *un'ora e mezzo*.

Acidità totale: gm. 1. 2 °/₀₀.

$a = 2.8$ °/₀₀; $\alpha = 2.8$ °/₀₀; $b = 2.3$ °/₀₀; $\alpha - b = 0.5$ °/₀₀.

Sintonina, assente; *peptoni* residuali circa gm. 10; pepsina: 2 mm. del cilindretto albuminoso sono digeriti in 36 ore. Coagulazione del latte in 30 minuti. *Plasteina*, assente.

3° *17 marzo*. Pasto come i giorni precedenti.

L'estrazione si fa dopo *due ore:* anche qui la *plasteina* fu *assente;* pure assente fu l'*HCl* libero.

4° *18 marzo*. Lavatura gastrica accurata, somministrazione di 300 cmc. di soluzione al 10 °/₀ (circa) di peptoni, ottenuti dall'albume d'uovo.

Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono *55* cmc. di liquido.

Acidità totale: gm. 1. 19 °/₀₀ (laccam.), gm. 1. 98 °/₀₀ (fenolft.).

$a =$ gm. 3. 4 °/₀₀; $\alpha =$ gm. 3. 37 °/₀₀; $b =$ gm. 3. 20 °/₀₀; $\alpha - b =$ gm. *0. 17* °/₀₀; $a - \alpha =$ gm. 0. 03 °/₀₀.

Sintonina, assente; *peptoni* residuati gm. 15 circa; *pepsina:* 2 mm. digeriti in 48 ore. Coagulazione del latte in 35 minuti.

Plasteina: prove *chimiche* e *biochimica* negative.

OSSERVAZIONE IX. — A.... R...., di anni 50.

Da circa 20 anni soffre di dispepsia: talora dolori diffusi all'aia gastrica, specie due ore dopo il pasto. Non vomito. Area gastrica leggermente ingrandita: coll'insufflazione si ha però forte distensione dello stomaco, il quale si svuota lentamente dal gas introdotto. A digiuno (previa lavatura serale) si estraggono 20 cmc. di liquido acido, ma senza HCl libero: nel sedimento si notano leucociti, non cellule epiteliali, non globuli rossi; nel contenuto gastrico non vi sono neppure pigmenti sanguigni.

Ripetutamente l'esame del contenuto gastrico, a digiuno, ha lasciato vedere residui alimentari di qualche giorno innanzi.

Si fa diagnosi di *catarro gastrico cronico* con *ipocloridia ed atonia gastrica*.

1° *8 marzo*. Piccolo pasto di prova.

Dopo *50 minuti* si estraggono 250 cmc. di liquido, con *acidità totale* di gm. 1. 92 °/₀₀.

Acido cloridrico libero, assente; acido *lattico*, presente.

Pepsina: 2 mm. del cilindretto di Mett sono digeriti in 22 ore.
Lab: coagulazione del latte in 30 minuti.

2° *9 marzo* (ore 8). Previa svuotatura e lavatura dello stomaco (sino a che l'acqua di lavaggio non dà reazione chimica di albumina), si somministrano 300 cmc. di soluzione al 14 °/₀ (circa) di peptoni ottenuti dall'albume d'uovo.
Dopo *un'ora* si estraggono *400* cmc. di liquido.
Acidità totale: gm. 1. 75 °/₀₀ (laccam.), gm. 2. 32 °/₀₀ (fenolft.)
HCl libero, assente, *acido lattico*, presente; *peptoni* residuati nel liquido estratto circa gm. *35*. *Sintonina*, assente.
Pepsina: 2 mm. del cilindretto digerito in 20 ore. *Lab*, assente.
Plasteina, prova *chimica:* reazione scarsa, ma evidente. Alla prova *biochimica*, mentre il liquido introdotto non dava nessuna reazione col siero immune, il liquido estratto, convenientemente neutralizzato, dava precipitazione nella sua integrità.

3° *9 marzo* (ore 17). Si ripete l'esame del mattino, lasciando però la soluzione di peptoni (dall'uovo) 2 ore nello stomaco.
Acido lattico, presente. *HCl* libero $(\alpha - b)$ = gm. 0. 653 °/₀₀.
Plasteina, prova *chimica* e *biochimica positiva*, per quanto scarsa, come al mattino.

4° *10 marzo* (ore 8). Pasto di peptoni del commercio. Dopo *un'ora e mezzo* si estraggono *370* cmc.
Acidità totale: gm. 1. 8 °/₀₀.
$a = 2.1$ °/₀₀; $\alpha = 2.1$ °/₀₀; $b =$ gm. 1. 26 °/₀₀; $\alpha - b = 0.84$ °/₀₀; $a - \alpha = 0$.
Sintonina, assente; *peptoni* residui gm. 26 circa.
Pepsina: 2 mm. digeriti in 20 ore. *Lab* normale.
Plasteina: reazione piuttosto scarsa, ma evidente.

5° *11 marzo* (ore 8). Pasto, come al solito.
Dopo *2 ore e mezzo* si estraggono 350 cmc.
Acidità totale: gm. 2. 2 °/₀₀ (laccam.). gm. 2. 7 °/₀₀ (fenolft.).
$a = 2.30$ °/₀₀; $\alpha = 2.30$ °/₀₀; $b = 1.45$ °/₀₀; $\alpha - b = 0.85$ °/₀₀.
Acido lattico, assente.
Sintonina, assente; *peptoni* residuati circa gm. *22*.
Pepsina e *lab* come il giorno 10.
Plasteina: reazione scarsa, ma evidente.

6°-7° *12-14 marzo*. Si somministrano 2 pasti di albume d'uovo coagulato; l'estrazione si fa rispettivamente dopo *un'ora e mezzo* e dopo *due ore* dall'ingestione del cibo. La reazione della plasteina fu assai dubbia il giorno 14 marzo, negativa il giorno 12 marzo.

***

Ci siamo limitati a riferire le osservazioni, in cui il comportamento della plasteina si staccava alquanto dal normale: le ricerche riportate riguardano essenzialmente due diverse categorie di ammalati; per comodità possiamo dire che una prima categoria è caratterizzata da una *ipersecrezione* della mucosa gastrica, la seconda categoria è caratterizzata da una *iposecrezione* della mucosa gastrica.

Alla *prima* specie di ammalati appartengono le osservazioni IV e V, in essi si ha una secrezione gastrica aumentata; e diciamo aumento della secrezione in genere; poichè alla *iperclori dria* va associata una elevata secrezione di *pepsina*. A tale proposito, siamo lieti, che l'applicazione di metodi nuovi o di metodi vecchi modificati ci permetta di affermare questo procedere, per così dire, di pari

passo della pepsina e dell'acido cloridrico; fatto che anche recentemente è stato segnalato da altri autori (Jung, Rzentkowski), i quali si valsero di metodi alquanto diversi dai nostri.

Ora in questa prima classe di ammalati abbiamo trovato, che la plasteina non solo si forma, ma si produce in quantità maggiori del normale; e non possiamo attribuire questo reperto a pura accidentalità, in primo luogo perchè l'accordo fra i dati dell'una e dell'altra osservazione è pressochè perfetto, in secondo luogo, perchè la maggior produzione di plasteina non si verifica solo in certi periodi della digestione, ma in tutti indistintamente, per cui questi dati assumono un carattere tale di costanza, che non lasciano campo a pensare ad una eventualità pura e semplice. Ci siamo chiesti a che si doveva tale aumento della plasteina: all'ipersecrezione dell'acido cloridrico? All'ipersecrezione della pepsina? Oppure ad ambedue i fattori insieme? È difficile rispondere a tali quesiti, nel campo della patologia umana, specialmente, perchè, come abbiamo notato, nello stomaco umano alla ipercloridria si associa quasi sempre un'aumentata secrezione di pepsina. Tuttavia non vogliamo non ricordare, che la formazione di plasteina è favorita da un tasso piuttosto elevato in HCl: ciò risulta da esperienze di Sawjalow stesso, il quale vide, che la formazione di plasteina procede meglio di tutto con un contenuto di acido cloridrico di 4.56-6.59 ‰; sicchè, sotto questo rapporto (notava l'autore russo) il processo proteosintetico si differenziava dal processo di peptonizzazione, il quale trova il suo *optimum* in un contenuto in HCl alquanto più basso (2 ‰). D'altra parte nel campo della patologia dobbiamo far rilevare, come da un lato vari autori, e noi pure, hanno trovato che, in genere, all'ipercloridria si accompagna un'iperattività (proteolitica) pepsinica, d'altro lato noi abbiamo riscontrato ipercloridria associata ad un aumento nella produzione della plasteina, sicchè si potrebbe dire, che nell'ipercloridria gastrica, o almeno in talune forme di essa, i processi proteolitici e proteosintetici si mostrano accentuati più della norma.

In una *seconda categoria* di ammalati, troviamo invece una secrezione gastrica diminuita od abolita; ora in tali pazienti il comportamento della plasteina non è in tutti eguale: nei primi tre ammalati, fatta astrazione da una sola volta, in cui comparvero traccie di plasteina, questa fu sempre assente, nell'ultimo ammalato (R........ A........) la reazione plasteinica, per quanto piuttosto scarsa, si ebbe però costantemente. Il chimismo gastrico in genere può renderci conto di tale diverso comportamento? Nelle osservazioni VI, VII ed VIII troviamo quasi sempre assente l'HCl libero, mentre nell'osservazioni IX, talora HCl libero manca, ma tale altra esiste, per quanto in piccole proporzioni: tuttavia ciò non può essere un dató sufficiente a renderci ragione del diverso comportamento, poichè da un lato troviamo presenza di HCl libero nell'osservazione VIII (giorni 16-18 marzo) e contemporaneamente assenza di plasteina, d'altro lato nell'osservazione IX (19 marzo) vediamo assenza di HCl e presenza di plasteina nel contenuto gastrico.

Se ci rivolgiamo ad un altro fattore, *acido lattico*, anche questo non può renderci conto del differente comportamento, giacchè si dovrebbe ammettere, che

esso avesse ostacolato la produzione di plasteina solo nei primi tre malati e non nell'ultimo, nel cui contenuto gastrico talvolta fu pure riscontrato. D'altro lato, basta gettare uno sguardo sulle osservazioni nostre, per rilevare, come neanche la *pepsina* ed il *labfermento* siano in grado di porgere una spiegazione a proposito della presenza od assenza di plasteina negli ultimi 4 gastropazienti, presi in esame.

D'altronde conviene ricordare, come la maggior parte degli autori ammetta, che bene spesso nel succo gastrico degli ammalati di carcinoma del ventricolo esistano sostanze, che ostacolano in certo grado l'azione proteolitica della pepsina: ora nell'ultimo dei nostri infermi (R......... A.........), nulla deponeva in modo positivo pel cancro, ma solo vi erano sintomi che parlavano per un *catarro cronico*, mentre negli altri tre ammalati (osservazioni VI, VII, VIII), la diagnosi di *carcinoma gastrico* era conclamata; dobbiamo noi dunque pensare, che in questa ultima affezione si originino sostanze, che ostacolino, assieme ai processi proteolitici, anche i processi proteosintetici, donde la mancata produzione di plasteina? Ad ogni modo *l'assenza di plasteina nel carcinoma gastrico* deve essere da noi segnalata, come fatto, che può avere una certa importanza. A proposito di carcinoma del ventricolo e di plasteina, crediamo opportuno mettere in guardia i ricercatori rispetto ad un eventuale errore: in due dei nostri ammalati di carcinoma gastrico, abbiamo osservato, che pure avendo lavato lo stomaco fino a scomparsa della reazione dell'albumina nell'acqua di lavaggio, il contenuto gastrico, estratto dopo un certo tempo dalla somministrazione di un pasto di peptoni, presentava talora in modo accentuato la reazione dell'albumina coagulabile; mentre poi i fiocchetti di albumina erano insolubili in soluzione tenue d'alcali, nè offrivano le successive reazioni della plasteina. Ciò trova riscontro nelle ricerche di Salomon, il quale avrebbe notato, che il carcinoma dello stomaco mette sempre in libertà un siero contenente albumina: sicchè le nostre esperienze mentre suffragano i risultati ottenuti da Salomon, vengono d'altra parte a provare, che le attività di ordine chimico, della mucosa gastrica nel carcinoma del ventricolo, sono diminuite considerate anche sotto un nuovo punto di vista, in rapporto cioè alla produzione di plasteina. Ad ogni modo *la mancata formazione di plasteina nel carcinoma gastrico* a differenza di altre gastropatie pure accompagnate da ipo od anacloridria ed in cui è tuttavia possibile l'originarsi di plasteina, *potrà eventualmente servire di sussidio diagnostico*, là dove si sospetti il cancro dello stomaco.

***

I dati conseguiti, riguardo al comportarsi della plasteina nel campo patologico, tendono a portare un po' di luce anche in alcune questioni di ordine fisiologico: su ciò poche parole ancora.

In altra parte del nostro lavoro ci siamo fermati sui rapporti esistenti fra plasteina ed acido cloridrico: orbene le ricerche nei malati ci provano, che indubbiamente l'HCl favorisce la produzione di plasteina (solubile); ma non dobbiamo

ritenere l'acido cloridrico indispensabile alla produzione di plasteina, tant'è, che nell'osservazione IX troviamo il 9 marzo assente l'HCl libero, mentre le reazioni, chimiche e biochimica, della plasteina sono evidenti. Nè analogamente a quanto ebbe a notare il Sawjalow *in vitro* si deve pensare, che la presenza di acidi organici impedisca la formazione di plasteina: la stessa osservazione IX è in ciò dimostrativa: l'acido lattico ha permesso la produzione plasteinica.

Sappiamo, che si discute per decidere a quale dei fermenti gastrici si debba attribuire l'originarsi della plasteina: ora; mentre le nostre osservazioni, come abbiamo veduto, ci mostrano esistere un certo rapporto fra quantità di pepsina e quantità di plasteina formatasi, ci porgono d'altra parte dati abbastanza importanti per negare al *labfermento* un'attività ben definita nel provocare la formazione di plasteina; così troviamo (osservazione IV) *lab assente* (mancata coagulazione del latte) e *plasteina formatasi abbondantemente*, talora *attività labica scarsissima* e *plasteina* in *rilevante quantità* (osservazione V), talora infine *attività labica piuttosto elevata* (osservazione VIII), ed *assenza di plasteina*. Questi nostri risultati diminuirebbero adunque il valore dell'osservazione di quegli autori, russi in special modo, i quali vedrebbero nel *lab* il fermento attivo a proposito della plasteina.

* * *

Basandoci sopra i risultati ottenuti nelle nostre ricerche, crediamo di poter concludere, che:

1. *Nello stomaco umano normale, successivamente all'ingestione dei peptoni, si ha la formazione di una sostanza speciale, che deve ritenersi quale « plasteina »; essa però nel contenuto gastrico si trova in quantità relativamente piccole, ed è lecita l'ipotesi, che si origini, almeno in parte, nella mucosa gastrica stessa.*

2. *La formazione della plasteina sembra doversi ascrivere ad una riversibilità dell'azione degli enzimi proteolitici stessi e la produzione di detta sostanza pare essere in rapporto più specialmente colla quantità di pepsina e forse anche colla quantità di acido cloridrico, secreti dalla mucosa gastrica.*

3. *Nelle affezioni gastriche caratterizzate da un'ipersecrezione della mucosa, la quantità di plasteina originatasi è aumentata rispetto alla norma.*

4. *Nelle affezioni, caratterizzate da diminuzione di secrezione della mucosa gastrica, la plasteina talvolta è soltanto in quantità più scarsa del normale* (catarro gastrico con ipocloridria), *tal'altra è completamente assente* (carcinoma gastrico con ipo- od anacloridria).

Genova, maggio 1904.

BIBLIOGRAFIA.

ANREP (v.). *Die Aufsaugung im Magen des Hundes.* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1881.

ASCOLI M. *Ueber Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss.* Münch. med. Woch. 1902, n. 10.

ASCOLI M. *In qual modo va intesa la specificità dei sieri precipitanti.* Gazz. d. Osped. 1902, n. 132.

ASCOLI M. und A. BONFANTI. *Weitere Untersuchungen über alimentäre Albuminurie.* Münch. med. Woch. 1903, n. 41.

BAYER H. *Ueber die plasteinogene Substanz.* Hofmeister's Beiträge, IV Bd. 12 Heft (1903).

BLUM. Zeitsch. f. physiol. Chem. *30*, 15.

BORISSOW. Inaug. Dissert. Petersburg, 1891.

BRANDL. *Ueber Resorption und Sekretion im Magen*, ecc. Zeitsch. f. Biol. 1892, *29*.

BREDIG. *Die Elemente der chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung.* Ergebnisse der Physiol. 1ª annata, I parte, p. 134 e seg.

BRINK. Zeitsch. f. Biol. *25*, p. 454.

DANILEWSKY. Citato da SAWJALOW.

DUCLAUX. Traité de Microbiologie, II.

ELLINGER. Zeitsch. f. Biol. *33*, 201.

GLASER. *Indikat. der Azidimetrie u. Alkal.* Wiesbaden, 1901.

GLAESSNER. *Ueber die Umwandlung der Albumosen durch die Magenscheimhaut.* Hofmeister's Beitr. I Bd., 7-9 H.

HEIDENHAIN. Pflüger's Arch. *43*.

HERZOG. *Ueber proteolytische Enzyme.* Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 39. S. 305.

HOFMEISTER. Zeitsch. f. physiol. Chem. *4*, *5*, *6*. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. *19*, *20*, *22*.

HOPPE-SEYLER. Pflüger 's Arch. *7*, 399.

JUNG. *Pepsinbestimmungen nach modernen Methoden*, ecc. Arch. f. Verdauungskrank. Bd. VIII, H. 6.

KAISERLING. *Die klinische Pepsinbestimmung nach Mette.* Berl. klin. Woch. 1903, n. 44.

KAUFMANN. *Zur Frage der quantitativen Pepsinbestimmung nach Mette.* Arch. f. Verdauungskr. IX, 562.

KURAJEFF. *Ueber die koagulierende Wirkung des Papayotins auf Peptonlösungen.* Hofmeister's Beitr. I. Bd. 3-4 H.

KURAJEFF. *Zur Kenntniss der durch Papayotin und Lab erzeugten Albumosenniederschläge.* Hofmeister's Beitr. II Bd, 7-9 H.

KURAJEFF. *Ueber das Plastein aus Kristallisiertem Ovalbumin*, ecc. Hofmeister's Beitr. IV Bd. 9-11 H.

LAWROW. Zeitsch. f. physiol. Chem. *26*. 513.

LAWROW und SALASKIN. Zeitsch. f. physiol. Chem. XXXVI, H 4.

MALY. Citato da GLAESSNER.

MERING (v.). *Ueber die Funktion des Magens.* Therap. Monatsh. 7, p. 201 (1893).

MICHAELIS. *Untersuchungen über Eiweiss-praecipitine*, ecc. Deut. med. Woch. 1902, n. 41.

MICHAELIS u. OPPENHEIMER. *Ueber Immunität gegen Eiweisskörper.* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902.

MORESCHI. *Sull'assorbimento gastro-intestinale degli albuminoidi.* Clinica medica, n. 1, 1902.

MYERS. *Ueber Immunität gegen Proteide.* Centralb. f. Bakter. ecc., 1900, n. 8-9.

NENCKI u. SIEBER. *Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes, ecc.* Zeitsch. f. physiol. Chem., 32, p. 291.

NIRENSTEIN u. SCHIFF. *Ueber die Pepsinbestimmung nach Mette und die Notwendigkeit ihrer Modifikation für klinische Zwecke.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. VIII, H. 6.

NEUMEISTER. Zeitsch. f. Biol., 1890.

OBERMAYER u. PICK. *Biologisch-chemische Studie über das Eiklar.* Wiener klin. Rundschau, 1902, n. 15.

OKUNEW. Dissert. St. Petersburg, 1895.

OSTWALD. *Ueber Katalyse.* Hamburg, 1901.

OTT. Du Bois-Reymond's Arch., 1883.

PAWLOW u. PAZASCHTSCHUK. Cit. da LAWROW u. SALASKIN.

PLÒSZ u. ADAMKIEWICZ. Pflüger's Arch., 10, 536.

PLÒSZ u. GYÖRGYAY. Pflüger's Arch., 10, 550.

POPOFF. Zeitsch. f. Biol., 25.

REACH. *Zur Kenntniss der Verdauungs-und Resorptionsvorgänge im Magen.* Hofm. Beitr., IV, p. 139.

REISSNER. *Zur Methodik der Salzsäurebestimmung am Mageninhalt.* Zeitsch. f. klin. Med., 1903.

RZENTKOWSKI. *Studien über die proteolytische Kraft des Mageninhaltes.* (Riass.) Münch. med. Woch., 15 dicembre 1903.

SACCONAGHI. *Ueber die Präcipitine der Verdauungsproducte.* Zeitsch. f. klin. Med., 51 Bd., H. 3-4.

SALVIOLI. Du Bois-Reymond's Arch., 1880.

SAWJALOW. *Zur Theorie der Eiweissverdauung.* Pflüger's Arch., 85, S. 171 e seg.

ID. *Ueber die lösliche Modification des Plasteins.* Centralbl. f. Physiol. 31 Januar 1903, H. 22.

SCHÜTZ E. *Eine Methode zur Bestimmung der relativen Pepsinmenge.* Hoppe-Seyler's Zeitsch., Bd. IX, p. 577, ecc.

SCHÜTZ J. *Zur Kenntniss der quantitativen Pepsinwirkung.* Hoppe-Seyler's Zeitsch., Bd. XXX, H. 1-2.

SCHÜTZE. *Zur Kenntniss der Präcipitine,* citato da SACCONAGHI.

VOLHARD. *Ueber eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung,* ecc. Münch. med. Woch., n. 4-9, 1903.

ID. *Ueber das Alkalibindungsvermögen und die Titration der Magensäfte.* Münch. med. Woch., 15 Dezember 1903.

ZUNZ E. *La digestion des substances albuminoïdes.* Rev. de l'Univ. de Bruxelles, Bd. 8, p. 755-770.

ZUNZ E. *Nouvelles recherches sur la digestion de la viande dans l'estomac et dans la première portion de l'intestin grêle chez le chien.* Ann. de la Soc. d. Sc. méd. et nat. de Bruxelles, t. XII, fas. 3.

II.

OSPEDALE CIVICO DI PALERMO
Sala chirurgica diretta dal prof. G. DI BELLA

La cura delle cisti di echinococco del fegato col metodo Baccelli

per il dott. FRANCESCO LETO, interno.

Dopo che Lindman, Sänger, Landau, Lawson-Tait praticarono con successo la laparotomia con incisione larga della cisti ed escissione più o meno estesa delle sue pareti, la terapia delle cisti d'echinococco del fegato segnò il principio di una fase del tutto nuova, destinata a dare in avvenire dei veri trionfi. Ed infatti moltissime altre illustrazioni della chirurgia moderna, operando in siffatta maniera, ebbero in seguito tali splendidi successi che con la cura medica non si erano potuti ancora ottenere. Da ciò scaturiva logica la conseguenza che il migliore trattamento fosse il chirurgico e che a questo dovrebbe sempre ricorrersi tutte le volte che ci si trovasse in presenza d'una cisti idatidea del fegato.

Di fronte a tanta evoluzione troppo chirurgica la medicina, che, come abbiamo visto, non disponeva che di mezzi incerti e pericolosi, non rimaneva affatto inerte. E difatti il professore Baccelli, il geniale clinico di Roma, preconizzava nel 1887 un nuovo metodo di cura che per la sua semplicità, innocuità ed efficacia era destinato a modificare non poco l'indirizzo della terapia delle cisti idatiche del fegato. Esso consiste nell'aspirare una piccola quantità di liquido cistico (30-40 cmc.) per sostituirlo subito dopo coll'iniezione di una quantità di poco più piccola di una soluzione di bicloruro di mercurio all'uno per mille (20-30 cmc.). È facile comprendere che il sublimato corrosivo, possedendo un forte

potere antisettico e battericida, non solo determina subito la morte dell'idatide ma rende sterile il contenuto cistico e non trasforma mai le cisti sterili in cisti suppurate, come frequentemente è accaduto, iniettando altre sostanze.

L'aspirazione poi di una piccola quantità di liquido non apporta alcuna alterazione nella costituzione della cisti, nè tampoco nei tessuti circonvicini, così come può verificarsi praticando il metodo Dieulafoy, o meglio estraendo in unica seduta tutto il liquido idaditeo.

Uccisa così l'idatide, il liquido non tarda a riassorbirsi e contemporaneamente la sacca a restringersi. Non sempre però è a ciò sufficiente una sola iniezione, spesso si è costretti a ripeterla una, due, tre volte e anche più. Sicchè quando dopo 15-20 giorni dall'iniezione il tumore non accenna a diminuire di volume non bisogna indugiare ad intervenire nuovamente alla stessa maniera di prima, iniettando cioè la soluzione di mercurio previa aspirazione di una certa quantità di liquido cistico, l'esame del quale ci fornisce dei criteri più o meno certi per stabilire con una certa probabilità se dopo la prima iniezione sia o no avvenuta la morte del parassita. Si sa infatti che la presenza di notevole quantità di albumina nel liquido idatideo costituisce un segno molto probabile dell'indebolita o estinta vitalità dell'idatide. E l'anno scorso il dottor Pirrone, assistente alla clinica medica di Palermo, studiando il liquido estratto dalle cisti curate col metodo Baccelli, ha potuto inoltre osservare che dopo pochi giorni dall'iniezione vi comparivano costantemente ed in grandissima quantità dei globuli bianchi e quel che più importa numerosissimi uncini di echinococco anche quando non aveva potuto prima rintracciarne alcuno. Secondo lui la comparsa di questi elementi morfologici può verosimilmente attribuirsi all'avvenuta morte del parassita. Ed in uno dei nostri casi abbiamo avuto la conferma di questi fatti.

Non bisogna poi dimenticare a non pronunziarsi subito sull'esito della cura, bisogna aver pazienza ad aspettare uno, due, tre mesi e qualche volta anche più (Cappellari), onde non incorrere nell'inconveniente di dichiarare guarito un ammalato quando ancora non lo è o d'inviarlo al chirurgo quando più tardi potrebbe nettamente stabilirsi la guarigione. Questa viene indicata dalla scomparsa dell'intumescenza e dalla contemporanea riduzione del volume del fegato. Esso però non ritorna quasi mai al normale, dappoichè durante lo sviluppo della cisti subisce un processo d'iperplasia che ne aumenta notevolmente le dimensioni (Dieulafoy, Chauffard, ecc.), A mantenere ingrandito il volume del fegato concorre non solo la suddetta iperplasia che ne invade tutti i lobi, ma anche, sebbene in più piccola parte, quella massa, non più grossa di una noce, che rimane dopo la completa involuzione e degenerazione della cisti, la quale così trasformata diviene del tutto inoffensiva.

Non è però a dirsi che con questo metodo possono guarire tutte le cisti; lo stesso Baccelli lo controindica in tutti quei casi in cui l'esame del liquido estratto o quello dell'ammalato ci fornisce dei dati per far supporre che la cisti sia suppurata, In simili circostanze, non ostante Mesnard, Morin e qualche altro abbiano coll'iniezione di sublimato ottenuto dei veri successi, devesi consegnare l'ammalato al chirurgo, il quale ne tratta la cisti aprendone largamente la sacca

e svuotandone completamente il contenuto. *Ubi pus evacua.* E le ragioni sono tanto evidenti ch'io credo inutile insistervi ancora.

Il Baccelli fa inoltre rilevare che il suo metodo può fallire quando le cisti contengono delle vescicole figlie, le quali, come sappiamo, essendo il più delle volte assai fertili e possedendo la stessa struttura della cisti generatrice, possono, non ostante la morte di questa, continuare imperturbate il loro sviluppo. E ciò perchè, secondo lui, è impossibile che il sublimato, iniettato e lasciato nella sacca madre, attraversi per osmosi le loro pareti e ne modifichi il contenuto.

Non bisogna però dire che tale impossibilità sia assoluta, dappoichè è noto che la membrana idatidea spesso lascia facilmente dializzare le sostanze solubili ambienti e tra queste anche il sublimato. Quindi è probabile che questo per diffusione dialitica può impregnare le cisti figlie ed esercitare anche su di esse la sua azione parassiticida. Del resto in questi casi non possiamo a priori non indicare questo metodo, non possedendo dei dati clinici tali da farceli con certezza diagnosticare. E quand'anche lo potessimo sarebbe sempre utile il tentarlo.

L'ampiezza poi della cisti e lo stato del suo involucro connettivale sono state anche dal Baccelli tenuti in gran considerazione per le indicazioni del suo metodo. La membrana propria della cisti, che nei primi tempi della sua formazione non ha col fegato che soli rapporti di contatto, a misura che aumenta di spessore e di capacità si va circondando di una nuova parete connettivale, fibrosa, dovuta alla reazione infiammatoria, che la presenza della vescicola parassitaria, quale corpo estraneo, determina nel parenchima epatico circostante. Quest'involucro connettivale, che acquista con essa delle forti aderenze, coll'andare del tempo si va facendo sempre più spesso (mezzo centimetro e qualche volta più), più resistente e più ricca di vasi. Di guisa che la sacca cistica dopo parecchi anni perde la proprietà di contrarsi e non può più raggrinzarsi e restringersi anche quando l'idatide sia morta. Come si vede dunque il Baccelli consiglia il suo metodo soltanto in quei casi in cui la cisti sia giovane, uniloculare e non suppurata.

Si è detto che anche questo trattamento può riuscire qualche volta inefficace e qualche altra pericoloso quanto tutte le punture incomplete.

Ed il Piazza Martini che in due casi così curati non ha ottenuto alcun vantaggio, ha in un suo ammalato iniettato con successo una soluzione di acido acetico (40 gocce in 20 cmc. di acqua distillata), previa estrazione di 20 cmc, di liquido idatideo, allo scopo di acidificare il liquido cistico e renderlo così inadatto alla vita del parassita. Però per quanto io ne sappia non è stato da alcuno seguìto.

Il Debove al contrario, riconoscendo la grande efficacia che il sublimato esercita nella cura delle cisti idatidee, modifica il metodo Baccelli, aspirando per quanto gli è possibile tutto il liquido ed iniettando subito dopo una buona quantità di liquido di Van-Swieten (100 cmc.), che dopo dieci minuti primi estrae completamente. Ed in ciò è stato seguito da Mesnard, Demons, Juhel-Renoy, Chauffard, Bouilly, Trelat, Merklen, Camescasse, ecc., i quali hanno ottenuto dei buoni risultati. Quando però si è incorso nell'inconveniente di non potere più

estrarre l'antisettico iniettato e si sono avuti gravi e funeste intossicazioni mercuriali e idatidee si pensò a cambiarne la natura e Juhel-Renoy e Chauffard consigliarono le soluzioni acquose soprassature di naftolo, e lo stesso Debove il solfato di rame al 5 %. E siccome queste sostanze spesse volte non sono riuscite allo scopo si è ritornato al liquido di Van-Swieten, avendo però l'attenzione di lavare dopo la sacca cistica con acqua sterile salata.

Hanot piuttosto di ricorrere al lavaggio, che non sempre può evitare le gravi intossicazioni mercuriali, dopo che aspira tutto il liquido idatideo inietta il liquido di Van-Swieten a dose non tossica (15-20-30 cmc.) lasciandolo dentro la cisti.

Si comprende di leggieri come la rapida estrazione di tutto il liquido esponga l'ammalato ai gravi e funesti accidenti del metodo Dieulafoy.

Tutte queste modificazioni dunque non hanno diminuito per nulla il valore pratico del metodo Baccelli. Però i continui successi ottenuti colla cura chirurgica ne hanno limitato la pratica.

Non c'è dubbio che ai nostri giorni il trattamento più razionale delle cisti d'echinococco del fegato è il chirurgico, per mezzo del quale noi siamo in grado di poterle raggiungere qualunque sia la loro sede di sviluppo. Dire però che dobbiamo sempre ad esso ricorrere è un voler rinnegare in modo assoluto non solo la bontà e l'efficacia del metodo Baccelli, ma bensì i numerosi e splendidi risultati con questo ottenuti.

Segond ci fa giustamente osservare come sia un grave errore il volere curare tutte le cisti con i soli mezzi chirurgici o con i soli mezzi medici. E lo stesso Segond, Chauffard, Reclus ed altri illustri autori consigliano doversi prima tentare la puntura aspiratrice, seguita o no da iniezione antisettica, perchè più semplice e meno pericolosa. Quando però questa viene a fallire o si addimostra insufficiente a liberare in modo rapido e certo un ammalato che corre un serio pericolo sia per l'enorme volume della cisti, sia per i fenomeni di compressione che essa produce, sia per la sua imminente apertura spontanea, o quando trattasi di cisti della varietà antero-inferiore e specialmente di cisti peduncolate mobili, dove la puntura non può dare che degli inconvenienti, allora l'intervento chirurgico s'impone. Pur nondimeno questi consigli non sono accettati da molti chirurghi, i quali intervengono con procedimenti operatori più o meno diversi tutte le volte che si trovano di fronte a qualunque varietà clinica di cisti. E le ragioni sono da ricercarsi principalmente negli accidenti tossici cui il metodo delle punture ha dato luogo. Ma questo timore per quanto giusto è stato talmente esagerato da far sconsigliare non solo il metodo Dieulafoy, ma anche quello Baccelli che l'esperienza ha dimostrato essere quasi sempre innocuo.

È un fatto oramai incontestato che le punture possono qualche volta determinare lo scolo nel cavo addominale di una quantità più o meno grande di liquido idatideo e la comparsa consecutiva di fenomeni tossici per assorbimento di tossine in esso contenute. Cosa questa ben facile a comprendersi quando si pensa che il liquido cistico, trovandosi sotto alta pressione, tende ad uscire dalla piccola apertura lasciata dall'ago nella sacca. Tale tendenza però deve necessa-

riamente diminuire quando si aspira anche una piccola quantità di liquido, dappoichè viene così a diminuire da un lato la pressione interna e dall'altro il lume della piccola apertura, possedendo le pareti un certo grado di contrattilità, specie quando la cisti è giovane e poco voluminosa. E col metodo Baccelli appunto non facciamo che diminuire la pressione endocistica; infatti la quantità di soluzione di sublimato che noi iniettiamo è sempre 10 15 20 cmc. di meno della quantità di liquido che noi aspiriamo. Però ond'essere più certi si può iniettare la stessa dose di sublimato in minor veicolo, adoperando cioè la soluzione di sublimato all'uno per cento. E per scongiurare vieppiù questo pericolo si adoperano aghi finissimi, non si fanno per nessuna ragione pressioni sulla cisti sia durante l'operazione che dopo, si pratica una buona fasciatura contentiva, si somministra della morfina e si consiglia all'ammalato di non prender cibo e di non muoversi affatto almeno per 24 ore.

Suolsi pure applicare la vescica di ghiaccio sulla regione in cui è stata praticata la puntura. Ma si è detto inoltre che può qualche goccia di liquido cadere nella cavità peritoneale nel momento in cui si ritira l'ago. Per ovviare a questo inconveniente prima di fare la puntura si applica un bendaggio stretto al disotto del tumore in maniera che questo venga spinto fortemente contro le pareti addominali. Così facendo il peritoneo viscerale si avvicina talmente al peritoneo parietale da non lasciare tra essi spazio alcuno. In tal modo se al momento di ritirare l'ago fuoriesce una piccolissima quantità di liquido non cade nella cavità peritoneale. La puntura viene indi fatta nella parte più culminante del tumore dove si nota un'ottusità assoluta e durante la fase espiratoria, poichè nell'inspirazione il fegato, risalendo, toglierebbe il parallelismo dei foglietti peritoneali attraversati dall'ago.

I malati così trattati non hanno mei sofferto alcuno accidente tossico grave, solo qualche volta e transitoriamente hanno avuto orticaria e febbre, ma il più di frequente sono passati dallo stato di malattia a quello di guarigione senza punto accorgersene. Così è stato infatti nei casi pubblicati da Rossoni, Sennet, Terrillon, Dujardin-Beaumetz, Galliard, Guerrisson, Minossi, Abbamondi, Pansini, Cocorullo, Pensuti, Malacola, Bokay, Conenna, Legnani, Panichi Berruti, De Magistris, Pirrone, ecc.

Del resto quante volte anche senza prendere alcuna delle precauzioni sud dette non si sono praticate delle punture a scopo diagnostico o curativo senza deplorare alcun accidente tossico sia anche il più lieve? Ogni medico, credo, nella sua breve o lunga pratica ricorderà averne eseguite un discreto numero senza essersene poscia affatto pentito. E quante volte non si è notata l'assenza di fenomeni tossici in quei casi in cui per una ragione qualunque è caduto del liquido cistico nel cavo peritoneale?

Con ciò non intendo io dimostrare la impossibilità del versamento del liquido idatideo nel peritoneo, nè tampoco intendo mettere in dubbio la tossicità di esso; tutt'altro: l'esperienza clinica e le ricerche sperimentali stanno in una maniera abbastanza evidente a provare perfettamente il contrario. Voglio soltanto far notare che le intossicazioni per assorbimento di tossine idatidee non

sono tanto frequenti quanto si è voluto far credere; e quando poi avvengono rarissimamente sono gravi e funeste, il più spesso sono lievi e benigne. Nella maggioranza dei casi infatti, noi assistiamo a dei fenomeni che dopo brevissimo tempo scompaiono addirittura; così è del vomito, della nausea, della dispnea, dell'orticaria, della febbre, ecc. Eccezionali sono invece la sincope e la morte.

Ciò prova all'evidenza che la tossicità, dovuta, come noi sappiamo, alle tossialbumine riscontrate nel liquido idatideo, è molto varia, come varie sono del resto e per qualità e quantità le albumine in esso contenute.

E la causa è, come vogliono alcuni, da attribuirsi molto probabilmente ai differenti periodi di attività vitale del parassita, ed, io aggiungo, anche alla differente suscettibilità che l'individuo ha per le tossine idatidee e al differente modo con cui il peritoneo e il sistema nervoso reagiscono.

Inoltre può la puntura, sebbene in via eccezionale, determinare la morte dell'ammalato, però in questo caso si ha da fare più con un fenomeno d'inibizione nervosa, con un arresto riflesso del cuore che con una vera e propria intossicazione idatidea. A ciò prende anche parte la psiche; difatti si sono deplorati casi di morte subitanea prima ancora che l'ago fosse penetrato nella cisti. Tale funesto accidente quindi ha le stesse cause di quello che può verificarsi praticando delle punture nell'addome o nel torace per processi morbosi differenti.

E l'intervento chirurgico va forse esente da qualunque pericolo? Quante vittime non dobbiamo all'azione del cloroformio? E quante non ne dobbiamo allo choc operatorio? A quanti accidenti e difficoltà non si va incontro operando specialmente sugli organi addominali? E nel caso nostro non può forse avvenire, non ostante una grande esattezza ed attenzione, un versamento di liquido cistico nel cavo peritoneale? Che dire poi quando si è costretti ad operare in ambienti abbastanza impropri e senza qualche volta l'aiuto dei colleghi? Che dire di quelle condizioni morbose che controindicano la cloronarcosi e lo stesso trauma operatorio? E come curare quegli individui che a questi non vogliono assolutamente sottoporsi?

Come si vede dunque anche nella pratica chirurgica s'incontrano difficoltà e pericoli inerenti ora all'atto operatorio, ora all'ambiente ed ora all'individuo, e senza dubbio molto più gravi e più frequenti di quelli che capitano adoperando il metodo Baccelli, la tecnica del quale è così semplice che ogni medico può servirsene in qualunque luogo ed in qualunque persona, purchè abbia a sua disposizione una buona siringa di Pravaz.

Si è infine osservato che le cisti curate con questo metodo possono qualche volta recidivare. Ciò è perfettamente erroneo, poichè non si arriva a comprendere come mai una cisti possa continuare a vivere quando la sua sacca per rendere possibile l'assorbimento di tutto il liquido, ha dovuto subire delle profonde alterazioni. La sua ricomparsa dopo 1-2-3 anni deve piuttosto farci pensare alla formazione di una nuova cisti che abbia la sua origine o in qualche vescicola figlia, che non ha risentito l'azione dell'antisettico, o in un altro parassita che si è sviluppato mentre la cisti vecchia è andata poco a poco scomparendo.

Nel primo caso il nuovo tumore si esplicherebbe nella stessa regione del vecchio, nel secondo invece in altra più o meno lontana a seconda il punto in cui il parassita si è fissato nel parenchima epatico.

La recidiva quindi non infirma affatto la bontà e l'efficacia di questo metodo.

Anche dopo la laparotomia si è ciò verificato, ma non per questo può dirsi che alla cura chirurgica segue la recidiva.

Dal fin qui detto chiaro emerge come in presenza d'una cisti idatidea del fegato, che soddisfi tutte quelle condizioni sopra esposte, devesi, prima d'intervenire chirurgicamente, tentare il metodo Baccelli, prendendo, ben s'intende, tutte quelle precauzioni che valgono a scongiurare quanto più si può quei vari accidenti tossici od eruttivi, che nascono dalla possibile tossicità del liquido, dal possibile assorbimento di esso e dalla possibile reazione nervosa speciale.

E allo scopo di provare sempre più l'utilità e l'innocuità di questo tentativo espongo la storia clinica di due casi in cui esso ha dato una rapida guarigione.

OSSERVAZIONE I. — P.... M.... di anni 17, da Misilmeri, nubile, collegiale.

Nulla di notevole riscontrasi nel gentilizio ascendente e collaterale.

Da bambina ha sofferto i comuni esantemi dell'infanzia, a 13 anni ha avuto l'influenza della quale è guarita dopo una settimana di cura, indi ha goduto sempre buona salute.

Fu mestruata a 14 anni, e le successive regole sono state sempre normali per tempo, durata e quantità.

Tre anni addietro, preoccupata da un lieve dolore puntorio, che di tanto in tanto avvertiva all'ipocondrio destro, volle farsi visitare da un medico. Questi, avendo constatato al disotto dell'arcata costale (a destra e anteriormente) un tumoretto della grossezza di un uovo di gallina, le consigliò di rivolgersi a un chirurgo onde farsi operare.

Essa però, temendo non poter sopravvivere all'operazione, decise attendere, rassegnata, la morte. Intanto il tumore andavasi lentamente accrescendo e nello spazio di due anni aveva raggiunto il volume di una arancia, e siccome non le cagionava alcuna molestia, non pensava affatto a curarsi. Quando però l'epigastrio s'è fatto alquanto prominente e all'ipocondrio destro insieme ad un leggero sfiancamento è comparso un senso indeterminato di peso e di tensione, accompagnato da un dolore puntorio, che spesso s'irradiava alla spalla dello stesso lato, cominciò a preoccuparsi grandemente ed a pensare sul serio all'operazione, che il medico le avea consigliato.

Si convinse della necessità di questa, ma non aveva il coraggio di sottoporvisi. In tale stato d'animo ha consultato un altro sanitario, il quale l'ha tranquillizzata, assicurandole che una semplice puntura basterebbe a guarirla rapidamente.

Persuasa così della semplicità e innocuità di tale trattamento, riparò in questo ospedale, dove è stata ricevuta il 24 luglio 1899.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, nutrizione generale piuttosto lodevole, pannicolo adiposo conservato, masse muscolari toniche; la pelle che non presenta alcuna traccia di lesioni specifiche, ha come le mucose visibili un colorito normale; il sistema ghiandolare linfatico non addimostra alcun sviluppo in nessun punto del corpo; il decubito è indifferente, la respirazione prevalentemente costale.

Polso normale per frequenza, forza e ritmo; respiro 18; temperatura 37°.

Apparecchio respiratorio. — Nulla di notevole.

Sistema cardio-vascolare. — Nulla degno di nota all'ispezione, palpazione, percussione e ascoltazione del cuore.

Addome. — All'ispezione presentasi leggermente deformato, essendo l'ipocondrio destro e l'epigastrio alquanto prominenti. La prominenza maggiore, che

trovasi nella regione epigastrica, si rende più evidente durante i profondi atti inspiratori. Essa ha la forma e il volume di una mezza arancia e va da 2 cm. all'interno della emiclavicolare destra, ad un cm. pure all'interno della parasternale sinistra, e dall'arco costale alla linea che divide l'epigastrio dal mesogastrio. La cicatrice ombellicale è infossata; la linea xifo-ombellicale, convessa in avanti, misura cm. 16.5, la ombellico-pubica cm. 15. La circonferenza dell'addome a livello dell'ombellico misura cm. 70, ed in corrispondenza dell'intumescenza nel punto più prominente, a 9 cm. dall'ombellicale trasversa, cm. 78.

Non esiste marezzamento venoso e la pelle presenta da per tutto un colorito ed una superficie normale. Nel centro della regione epigastrica si nota un sollevamento sincrono colla sistole cardiaca e questo viene anche avvertito alla palpazione superficiale, la quale ci fa inoltre rilevare, che in tutto l'ambito addominale la pelle è liscia, sollevabile in grosse pliche e la temperatura uniforme.

Palpando più profondamente in corrispondenza dell'epigastrio e mesogastrio si raggiunge una massa, il contatto della quale aumenta durante i movimenti inspiratori. Essa ha la forma e il volume di una testa di feto all'ottavo mese. La superficie è liscia e regolare e senza interruzione di sorta si continua con quella del fegato. La consistenza è duro-elastica, ma non fluttuante. Il suo margine, che è rotondeggiante, regolare e di consistenza anche duro-elastica, in basso arriva a cm. 3.5 al di sopra dell'ombellicale trasversa, in alto s'insinua al disotto dell'arco costale, a sinistra alla parasternale, a destra alla emiclavicolare, dove ininterrottamente si continua col margine inferiore del fegato, il quale deborda dall'arco costale di 2 cm. lungo l'emiclavicolare e coincide coll'arco costale lungo l'ascellare anteriore, ed è duro e tagliente. L'intumescenza, che in tal modo viene a trovarsi per quasi due terzi a destra della xifo ombellicale ed un terzo a sinistra, presenta il suo maggior diametro nel senso trasversale e misura cm. 14, dei quali 9 restano a destra e 5 a sinistra della linea mediana. Essa si muove sotto gli atti del respiro e scende di circa 2 cm nelle profonde inspirazioni, però passivamente non si sposta che di poco e soltanto dal basso in alto e lateralmente. La palpazione non suscita dolore e non fa percepire fremito idatideo.

Colla percussione si ottiene una zona di ottusità, che in basso e lateralmente raggiunge gli stessi limiti già segnati alla palpazione, in alto e a sinistra alla VI costa in corrispondenza della parasternale, a destra si continua e si confonde con quella epatica.

Il limite superiore dell'aia relativa del fegato corrisponde lungo la marginosternale nel IV spazio, lungo la parasternale nel margine superiore della V costa, lungo l'emiclavicolare nel margine inferiore della V costa, lungo l'ascellare anteriore nella VI costa, lungo l'ascellare media nella VII costa, lungo l'ascellare posteriore nell'VIII spazio.

Le misure dell'altezza dell'aia sono: nella marginale sternale sinistra centimetri 11.5, nella parasternale dello stesso lato cm. 10 5, in corrispondenza della linea mediana dalla base dell'appendice ensiforme cm. 14. 5, a sinistra cm. 15.5 nella margino-sternale, cm. 16 nella parasternale e nell'emiclavicolare, cm. 14 nell'ascellare anteriore e media.

Il limite inferiore dista dall'arco costale cm. 8,5 sul prolungamento della margino e parasternale sinistra, cm. 12 sulla linea mediana sino alla apofisi ensiforme: a destra sul prolungamento della margi-sternale cm. 10.5, della parasternale cm. 25, della emiclavicolare cm. 5: lungo l'ascellare anteriore il limite inferiore coincide coll'arco costale.

Dilatato lo stomaco con delle polveri effervescenti la intumescenza si rende più evidente e la ottusità assoluta pur risalendo di qualche centimetro non viene modificata sul punto più prominente.

La *milza* non è ingrandita e trovasi nei suoi limiti normali.

Lo *stomaco* non è dilatato.

Non si notano differenze di suono alla percussione dei *reni* nei due lati.

La percussione bis-iliaca dà risonanza timpanica.

L'urina è normale per quantità e qualità.

Integro appare il *sistema nervoso*.

Il decorso della intumescenza e i caratteri di essa, rilevati alla ispezione, palpazione e percussione, hanno fatto subito pensare ad una cisti d'echinococco del fegato piuttosto giovane e non suppurata.

L'esame del liquido estratto, come vedremo in seguito, ha confermato la diagnosi.

Non volendo l'ammalata sottoporsi ad un trattamento chirurgico si è deciso curare la cisti col metodo Baccelli, tanto più che ci trovavamo in presenza di tutte quelle condizioni in cui esso viene specialmente indicato.

Diario. — *25 luglio.* Si prescrive un bagno di pulizia ed un purgante oleoso.

26 luglio. L'ammalata è stata lasciata in dieta assoluta.

Prese quindi le debite precauzioni asettiche e quelle dirette ad impedire il versamento del liquido cistico nella cavità peritoneale, così come sopra abbiamo detto, con una siringa saggia-tumori della capacità di 10 cmc. s'infigge l'ago nella parte più prominente della intumescenza, dove esiste un'ottusità assoluta e nel momento della espirazione. Avuta la sensazione di essere penetrati in cavità si sono aspirati 40 cmc. di liquido limpido e trasparente come l'acqua di roccia, e senza ritirare l'ago si sono iniettati immediatamente dopo 2 cmc. di una soluzione di sublimato corrosivo all'uno per cento. Indi, coperto il piccolo foro, lasciato dall'ago nella pelle, con una listerella di sparadrappo all'acido salicilico, vi si pratica una fasciatura. Si raccomanda all'ammalata di giacere per tutto quel giorno nel decubito dorsale in una assoluta immobilità e senza prender cibo. Le si fa una iniezione di morfina.

Nelle prime ore dopo l'operazione non si ha nulla di notevole, solo la sera la temperatura sale a 38°. L'indomani la temperatura è ritornata al normale.

L'esame del liquido cistico ci fa rilevare la presenza di qualche uncino di echinococco, assenza di albumina, abbondanza di cloruri.

30 luglio. L'intumescenza non presenta clinicamente alcuna modificazione di sorta.

8 agosto. L'intumescenza comincia a diminuire notevolmente di volume.

16 agosto. L'esame clinico della regione ammalata dà i seguenti risultati:

All'ispezione non si nota più la prominenza dell'epigastrio e dell'ipocondrio destro. Scomparsa è la pulsazione epigastrica.

La linea xifo ombellicale misura cm. 14 5, la ombellicopubica cm. 15, la circonferenza massima a 9 cm. dall'ombellicale trasversa cm. 74.

Alla palpazione si osserva essere l'intumescenza quasi del tutto scomparsa, la superficie appianata e il margine inferiore del fegato di molto risalito. Esso dista dall'arco costale cm. 6 sul prolungamento della margino-sternale sinistra, cm. 4 su quello della parasternale dello stesso lato; cm. 8 sulla linea mediana dall'appendice ensiforme; a destra, cm. 7 sul prolungamento della margino-sternale, cm. 6 sulla parasternale, cm. 1.5 sull'emiclavicolare, nell'ascellare anteriore non si palpa.

Il limite superiore di ottusità relativa del fegato corrisponde al margine superiore della V costa nella margino-sternale, al margine inferiore della stessa costa nella parasternale, al V spazio nell'emiclavicolare, al VI spazio nell'ascellare anteriore, al VII spazio nell'ascellare media, all'VIII spazio nell'ascellare posteriore.

L'ammalata viene licenziata ed un anno dopo circa è stata vista in ottime condizioni di salute.

Osservazione II. — F... A... di anni 25, da Geraci Siculo, sposata, casalinga.

Negativa è la sua eredità patologica.

Prima dell'attuale malattia non ricorda d'averne sofferte altre degne di nota.

Fu mestruata a 14 anni e le successive regole sono state sempre normali per tempo, durata e quantità. Sposò a 19 ed ha avute due gravidanze portate entrambe a termine e seguite da parti e puerperii fisiologici.

In casa ha tenuto sempre cani da caccia.

All'età di 20 anni senza, come dice l'inferma, una causa apprezzabile è stata colta da un lieve dolore puntorio all'ipocondrio destro che le è durato parecchi giorni. Alcuni mesi dopo un altro accesso più forte del primo l'ha tormentata per

circa quattro giorni di continuo. Indi, di quando in quando, coll'intervallo di tre-quattro mesi e per la durata di uno-due giorni veniva assalita dallo stesso dolore, spesso con irradiazione alla spalla omonima e qualche volta posteriormente alla base del torace.

Dopo due anni di simili sofferenze, delle quali non si preoccupava perchè le attribuiva a reumatismo, il dolore cominciò a farsi sentire più forte e più frequente, specie quando per accudire alle faccende di casa era costretta a starsene lungamente in piedi. Cominciò inoltre a notare un certo senso di peso e di tensione all'ipocondrio destro, che coll'andar del tempo si è talmente accresciuto da non permetterle di respirare profondamente senza dolore, il quale spesso veniva suscitato cogli sbadigli e colla tosse.

Continuando in questo stato di cose, il fianco destro le si è andato ingrossando a tal punto da non poter più abbottonarsi le vesti, che era solita indossare ogni giorno.

Tale circostanza ha fatto di più portare l'attenzione dell'inferma sulla regione ammalata, e due anni e mezzo addietro, una mattina prima di alzarsi dal letto, ha notato all'epigastrio un tumore della grossezza di un uovo di tacchino. Questo, continuando il suo lento e graduale accrescimento, dopo circa due anni aveva raggiunto il volume di un grosso cedro. Chiamato allora il sanitario del paese, questi dopo un accurato esame, le ha praticato una puntura esplorativa, colla quale ha estratto, come assicura l'inferma, un liquido limpido e chiaro come l'acqua di fonte. L'indomani ne estrasse altre due grosse siringhe (20 cmc.) (?), iniettando subito dopo una soluzione di sublimato all'uno per mille (20 cmc.) (?). Parecchie ore dopo la metà destra di tutto il corpo si è coperta di una innumerevole quantità di punticini rossi che le cagionavano un forte prurito. Questo accidente tre giorni dopo cominciò a migliorare, ma il tumore non ha risentito alcun giovamento, tanto vero, che alla distanza di due settimane dall'iniezione appariva alquanto accresciuto.

Fallitale quindi ogni speranza di guarigione, riparò in questo nosocomio, dove è stata ricevuta il 10 novembre 1902.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare, nutrizione generale un po' scadente, pannicolo adiposo scarsamente conservato, masse muscolari alquanto flaccide. Le mucose visibili sono rosee, così pure la pelle; questa però nella sola metà destra del corpo presenta poche vescicole in via d'essiccamento, di cui la più grande non raggiunge che la grandezza di una lenticchia. La maggior parte isolate, poche confluenti. Quelle che a causa del grattamento sono state rotte, trovansi ricoperte di croste nere, sono numerose nella faccia, e precisamente nel sopracciglio, zigoma e naso, rare nel petto e nell'addome, rarissime nell'arto superiore e nell'inferiore.

Decubito dorsale o laterale sinistro; sistema glandolare linfatico sano; respirazione prevalentemente costale.

Polso normale per frequenza, forza e ritmo; temperatura 36. 8.

Apparecchio respiratorio. — Nulla di notevole.

Cuore. — Spostato in alto e in fuori; difatti la punta batte nel IV spazio ed un centimetro all'esterno dalla emiclavicolare. L'itto, esteso due centimetri circa, è normale per forza, frequenza e ritmo Non si riscontrano altri punti pulsanti, nè fremito, nè sfregamento pericardico, nè urto sensibile valvolare. I toni sono chiari e netti; non si ascoltano rumori valvolari, nè soffi anemici.

Vasi. — Nulla di notevole.

Addome. — E' deformato a causa che l'epigastrio e l'ipocondrio destro sono occupati da una sporgenza non ben delimitabile, la quale segue i movimenti respiratorî.

La cicatrice ombellicale è pianeggiante. La linea xifo-ombellicale è convessa in avanti e misura cm. 17.5, la ombellico-pubica cm. 15. 5. La circonferenza addominale a livello dell'ombellicale trasversa cm. 77, a 10 cm. da questa in corrispondenza degli ipocondri cm. 8.

La pelle sovrastante la suddetta sporgenza non presenta di anormale che un lieve marezzamento venoso e nel centro dell'epigastrio un sollevamento regolare, ritmico, sincrono colla sistole cardiaca.

La palpazione superficiale ci fa rilevare che la pelle possiede una superficie liscia e regolare, si solleva in pliche larghe e sottili, presenta una temperatura uniforme in tutto l'ambito dell'addome e sulla regione epigastrica fa percepire un urto piuttosto forte, regolare, ritmico e sincrono colla sistole cardiaca.

Palpaldo più profondamente si osserva che nei due quadranti superiori e più a destra che a sinistra la resistenza normale è aumentata per la presenza di una intumescenza che occupa quasi tutta la regione epigastrica e parte della mesogastrica. Essa va dall'emiclavicolare destra alla parasternale sinistra; in basso arriva a 3 cm. al disopra dell'ombellicale trasversa e in alto s'insinua al disotto dell'arco costale. La porzione palpabile ha la forma e il volume di mezzo grosso cedro del quale il diametro maggiore è disposto in senso trasversale e misura cm. 16 di cui 10 restano a destra, 6 a sinistra della linea mediana. La superficie è liscia e regolare, la consistenza duro-elastica, ma non fluttuante. I margini sono rotondeggianti e anche essi lisci, regolari e di consistenza duro-elastica. Durante l'inspirazione la intumescenza scende in basso per risalire nella espirazione, però in questi movimenti respiratorî la mano che palpa non ne perde il contatto.

Passivamente non si sposta che poco e solamente dal basso in alto. La palpazione non suscita dolore, non fa percepire fremito idatideo nè ballottamento.

Colla percussione si ottiene una vasta zona di ottusità continua che occupa l'epigastrio, parte del mesogastrio, l'ipocondrio destro e parte del sinistro In basso e lateralmente il limite di questa coincide con quello che abbiamo segnato alla palpazione. In alto e a sinistra raggiunge la sesta costa lungo la marginosternale e la parasternale.

A destra il limite superiore dell'aia relativa del fegato corrisponde al margine inferiore della 4ª costa nella marginosternale, al margine inferiore della 4ª costa nella parasternale, alla 5ª costa nella emiclavicolare, al margine superiore della 6ª costa nell'ascellare anteriore, alla 7ª costa nell'ascellare media, all'8ª costa nell'ascellare posteriore, alla 9ª costa nell'angolare della scapola, alla 10ª costa nella paraspondilea.

Le misure dell'altezza dell'aia sono cm. 8.5 sul prolungamento della parasternale sinistro, cm. 9.5 lungo la marginosternale dello stesso lato, cm. 13.5 sulla linea mediana dalla base dell'appendice ensiforme; a destra, cm. 17 lungo la marginosternale, cm. 17.5 nella parasternale, cm. 19 nell'emiclavicolare, cm. 16 nell'ascellare anteriore, cm. 14.5 nell'ascellare media, cm. 14 nell'ascellare posteriore.

Il limite inferiore dista dell'arco costale: a sinistra cm. 8 sul prolungamento della marginosternale, cm. 6.5 su quello della parasternale, cm. 11 lungo la linea mediana sino all'appendice ensiforme; a destra cm. 11.5 sul prolungamento della marginosternale, cm. 10.5 sul prolungamento della parasternale, cm. 6.5 nella emiclavicolare prolungata; nell'ascellare anteriore coincide coll'arco costale.

Il limite inferiore di questa ottusità si abbassa un po' durante le profonde inspirazioni e la stazione eretta, s'inalza però quando si dilata lo stomaco con delle polveri effervescenti.

La *milza* non è ingrandita nè spostata dai suoi limiti normali; lo *stomaco* non è dilatato.

La percussione *bis-iliaca* dà una risonanza timpanica, e non si notano differenze di suono in entrambe le *regioni renali.*

L'*urina* è normale per quantità, ma presenta delle tracce di pigmento biliare.

Integro mostrasi il *sistema nervoso.*

Fatta diagnosi di cisti di echinococco del fegato non suppurata e piuttosto giovane si è stabilito praticare una seconda volta la cura alla Baccelli.

Diario. — 12 novembre. L'ammalata fa un bagno di pulizia e prende un purgante oleoso. Le si consiglia non prender pel giorno seguente alcun cibo.

13 novembre. Operazione come nel primo caso. L'ammalata per circa 24 ore sta in una immobilità assoluta. Le si pratica una iniezione di morfina. Non si è verificato alcun accidente morboso.

L'esame del liquido estratto alquanto opalino e torbido ha fatto notare la

presenza di molta albumina, di molti corpuscoli bianchi, di moltissimi uncini di echinococco, di corpuscoli di grasso e di detriti cellulari.

20 novembre. L'intumescenza comincia a diminuire sensibilmente di volume.

2 dicembre. La sporgenza dell'ipocondrio destro e dell'epigastrio è quasi scomparsa.

L'intumescenza è molto diminuita, e il suo margine inferiore molto risalito.

12 dicembre. Questo miglioramento è molto più pronunziato, infatti il risultato dell'esame clinico fatto lo stesso giorno è il seguente: Scomparsa è la prominenza all'ipocondrio destro e all'epigastrio. Non si osserva più il marezzamento venoso e la pulsazione della regione epigastrica.

La cicatrice ombellicale è leggermente infossata, la linea xifo-ombellicale misura cm. 16, la ombellico-pubica cm. 15. 5, la circonferenza massima dell'addome a 10 centimetri dall'ombellicale trasversa e in corrispondenza delle regioni ipocondriache cm. 77.

Palpando non si raggiunge più alcuna massa. Il margine inferiore del fegato, il quale è duro e tagliente, deborda di pochi centimetri dall'arco costale.

Il limite superiore dell'aia relativa del fegato è abbassato e ritornato quasi al normale; difatti esso corrisponde alla IV costa nella margino-sternale, al IV spazio nella parasternale, alla V costa nell'emiclavicolare, alla VI costa nell'ascellare anteriore, alla VII costa nell'ascellare media, all'VIII costa nell'ascellare posteriore' alla IX costa, nell'angolare della scapola, alla X nella paraspondilea.

Le altezze dell'aia sono: cm 11.5 nella margino-sternale, cm. 12 nella parasternale, cm. 14. 5 nell'emiclavicolare, cm. 13. 5 nell'ascellare anteriore, cm. 13 nell'ascellare media, cm. 12. 5 nell'ascellare posteriore.

Il margine inferiore dista dall'arco costale cm. 8 sulla margino-sternale prolungata, cm. 7 sul prolungamento della parasternale, cm. 2 su quello della emiclavicolare.

Il cuore ha già riacquistato la sua statica normale, la punta infatti batte al V spazio ed un po' all'indentro della emiclavicolare.

L'urina non presenta più quelle traccie di pigmenti biliari riscontrate parecchie volte.

L'ammalata viene licenziata e l'anno scorso ci scriveva godere una perfetta salute.

Palermo, 1° giugno 1904.

BIBLIOGRAFIA.

GUIDO prof. BACCELLI. Comunicazione fatta dal prof. E. ROSSONI, Riforma medica, 1887.

SENNET. The Lancet, 1887.

GUÉRISON. Gaz. Hebd., 1889.

MINOSSI. Policlinico, 1896.

ABBAMONDI. Annali di medicina navale, 1896.

PANSINI. Riforma medica, 1896.

COCORULLO. Incurabili, 1897.

PENSUTI, MALACOLA, GALLIARD, CAPPARONI, citati da COCORULLO.

BOKAY. Supplemento al Policlinico, 1897.

CONENNA. Supplemento al Policlinico, 1898.

LEGNANI. Supplemento al Policlinico, 1899.

PANICHI. Supplemento al Policlinico, 1899.

BOKAY. Supplemento al Policlinico, 1900.

COEN. Supplemento al Policlinico, 1901.

BERRUTI. Policlinico, sez. prat., 1902.

DE MAGISTRIS. Policlinico, sez. prat., 1902.

PIRRONE. Riforma medica, 1903.

MORIN. *Traitement de kystes hydatiques du foie par les lavages et les injections antiseptiques*, 1891.

RECLUS. Cliniques chirurgicales de la Pitié, 1894.

PIAZZA-MARTINI. *Sulla cura delle cisti da echinococco.* Archivio di farmacologia e terapeutica. Palermo, 1893.

CHAUFFARD. *Malattie del fegato.* CHARCOT e BOUCHARD, Trattato di medicina, ediz. ital., 1894.

SEGOND. *Fegato.* — DUPLAY e RECLUS, Trattato di chir., ediz. ital., 1894.

PATELLA. *Malattie del fegato e delle vie biliari.* — CANTANI e MARAGLIANI, Trattato di patologia e terapia medica, 1894.

TERRILLON. Leçons de clinique chirurgicale, Paris, 1889.

DUJARDIN-BEAUMETZ. Gaz. hebd., 1888, citato da DEBOVE.

DEBOVE. Gaz hebd. de médecine et de chirurgie, 1887.

HANOT. *Etude sur les maladies du foie.* Paris, 1888.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli.

Le nevrosi renali

per il dott. SCIPIONE DE ROSSI, assistente.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 9*).

Nevrosi secretorie.

Se la fisiologia non ha con certezza messo in evidenza nei reni, dei nervi a funzione secretoria, pure, come abbiamo veduto, alcune ragioni di analogia, appoggiate da alcuni reperti istologici, già ci mettono sulla via di ammettere per i reni, come è stato già provato per lo stomaco, dei nervi che presiederebbero alla specifica secrezione, all' infuori di qualunque azione sulla circolazione. Ma numerosi fatti clinici ci obbligano già, all' infuori di qualunque dimostrazione anatomo-fisiologica, ad ascrivere a disturbi di secrezione alcuni stati morbosi dei reni. Due sono le forme che per ora sono state messe in vista: la nefroastenia e l'anuria isterica.

I. *Nefroastenia.* — Il Grocco (62) nel 1892 richiamò giustamente l'attenzione dei clinici sul modo di comportarsi della secrezione urinaria in alcuni stati morbosi che vanno sotto il nome di neurastenia.

Vi sono dei casi nei quali una malattia renale (rene mobile, litiasi, uremia lenta) può promuovere uuo stato neurastenico; ed in questi casi bisogna essere molto cauti nel distinguere dai sintomi inerenti alla nevrosi, quelli che appartengono alla malattia organica del rene che l'ha provocata.

Vi sono poi casi di neurastenia che insorti per qualsiasi altra cagione, fanno risentire i loro effetti sulla secrezione orinaria, inducono cioè nei reni uno stato *nefroastenico*. In questi casi il Grocco non riscontrò mai nelle urine nè zucchero nè albumina, fatto quest'ultimo che può avere la sua importanza nella interpretazione dei fenomeni che andiamo a descrivere. In alcuni casi l'urea delle 24 ore era maggiore della norma e l'ammalato dimagrava con sintomi di maggior consumo organico. In altri casi vi era un vero torpore renale, l'urea era diminuita (10-12 gm. al giorno), scarsa la quantità delle orine (500-800 cmc.), e ciò senza diarrea, senza aumento del sudore, con nutrizione discreta, con alimentazione suf-

ficiente e senza altre lesioni. Le oscillazioni orarie della quantità dell'urea avevano ampi sbalzi, come si riscontra in isteriche e nel morbo di Basedow. L'irritabilità renale era grandissima, così che i diuretici ad azione renale provocavano un vero profluvio di urina.

Il Grocco cita un caso studiato da lui e che io voglio riportare brevemente perchè molto dimostrativo.

Si trattava di un banchiere di 36 anni, con eredità nervosa, non venereo, non sifilitico, non alcoolista, non fumatore, ma che per le sue occupazioni era costretto a faticosi e continui lavori intellettuali. Aveva sofferto di febbre tifoide a 21 anno, poi era stato sempre bene. Quando si presentò alla consultazione, raccontò che da tre mesi aveva peso e stordimento al capo, insonnia, sintomi nervosi vaghi, urine scarse che non contenevano nè albumina, nè zucchero. Si instituì una cura adatta alla nevrosi. Dopo 40 giorni però non si era avuto alcun giovamento. Allora furono esaminate di nuovo le urine e si trovò nelle urine di 24 ore il seguente reperto:

500 cmc. di urine giallo cariche limpide, con peso specifico 1022, contenevano gm. 12 di urea. Il giorno dopo si ebbero 700 cmc. di urina con peso specifico 1024 e contenuto di urea in gm. 9.90. Con ciò non si era accompagnato alcun sintomo di lesione materiale del rene. Fu prescritto un regime stimolante dei reni, acque diuretiche, coppette secche ai reni. Dopo un mese le urine riesaminate davano il seguente reperto su 24 ore: 1000 cmc. di urina con urea gm. 23. Si applicò allora la doccia lombare e il paziente guarì.

La patogenesi di questi disturbi va ricercata in un primitivo affievolimento dello stimolo nervoso secretorio sui reni, allo stesso modo che uno stato di debolezza nervosa può indurre una diminuzione della funzionalità gastrica.

La diminuzione della quantità delle urine, la diminuzione dei componenti solidi non dipendono da ostacoli o da disturbi circolatorî del rene, che sappiamo esplicarsi con altri fenomeni (albuminuria, ecc.), ma da diminuzione dell'attività cellulare dei reni, indotta da diminuito stimolo nervoso.

Ecco come la terapia consigliata da Grocco, e che in questi casi trovasi rispondente allo scopo, trova la sua spiegazione teorica.

II. *Anuria isterica.* — In soggetti isterici può avvenire il fatto che, per un tempo più o meno lungo, la quantità delle urine emesse nelle ventiquattro ore si riduca a pochi centimetri cubici, ovvero che per molti giorni consecutivi vi sia soppressione completa dell'urina. I due fatti vanno sotto il nome di oliguria e anuria isterica. In ambedue le contingenze l'apparecchio di eliminazione (ureteri, vescica, uretra) è sano e la diminuzione o l'abolizione delle urine non dipende da eventuali modificazioni di questi organi di escrezione, ma soltanto da una vera *diminuzione* o da una vera *abolizione* nella *formazione dell'urina* dai reni.

Osservazioni di questo genere, ma condotte senza alcuna serietà e garanzia scientifica, si trovano già in autori molto antichi [Amayaud (63), Pomme fils (64), Vieusseux (65)] ed altri, ma su di esse non è il caso di intrattenersi. Il primo che trattò l'argomento con serietà scientifica fu un osservatore inglese, Lay-

cock (66), che nel 1838 in una serie di articoli nei quali riferisce due casi di sua osservazione, richiama l'attenzione dei patologi su questa speciale sindrome fenomenica, e più tardi nel 1840 nel suo trattato sulle malattie nervose delle donne (67), ne riferisce ventisette casi compresi i suoi. I patologi ed i clinici però rimasero molto diffidenti avanti a fatti di questa natura che sembravano sconvolgere tutte le leggi della biologia ed il dubbio tanto più pareva fondato in quanto che un fenomeno così meraviglioso, quale è quello della soppressione dell'urina che dura molti giorni lasciando nel quasi completo benessere il paziente, si verificava sempre in soggetti che per loro natura sono abilissimi simulatori.

Prout, Willis, Rayer e lo stesso Charcot prima del 1872 si fecero l'eco di questi dubbi e di questa incredulità.

Nè giovò che nel 1849 Mavel (68) e nel 1868 Gallina (69) tornassero sull'argomento portando a conoscenza due casi di anuria durata uno otto e uno quaranta giorni, nei quali con tutta probabilità si aveva a che fare con fatti puramente nervosi. La maggior parte dei patologi e dei clinici seguitarono a mettere in dubbio il fatto.

Però nel 1872 un caso di questo genere cadde sotto l'osservazione di Charcot (70) che ne fece l'oggetto di una magistrale lezione nel mese di giugno di quell'anno e dovette dichiarare che avanti all'evidenza dei fatti, scrupolosamente osservati, il dubbio non era quindi innanzi più possibile. Nel 1873 un altro caso fu pubblicato alla Società medica degli ospedali da Ch. Fernet (71) e nello stesso anno un caso analogo si trova registrato nella tesi di Seconet (72). Dopo queste pubblicazioni la possibilità della sindrome anurica nell'isteria fu ammessa generalmente da tutti e le osservazioni andarono moltiplicandosi, pur rimanendo piuttosto scarse, perchè in realtà il fenomeno accade abbastanza raramente. Pure nel 1874 Brochin (73) trattò di nuovo l'argomento: A. Scharples (74) ne descrisse un caso guarito con l'elettricità: ne riportarono casi Sirow (75), Binett (76), Marmonier (77) e Bride et Mann (78). Nel 1887 il Rossoni (79) pubblicò due storie cliniche interessantissime di anurie isteriche e completò con le sue osservazioni il quadro della malattia che Charcot aveva descritto. In seguito Holst (80) ne riportò un altro caso. Questa nei suoi tratti principali la storia di questa singolare sindrome. Sulla scorta di questi autori ci riesce pertanto facile di descrivere ora nei suoi particolari questa importante affezione.

Il soggetto è in generale una donna affetta da isterismo nella forma più classica e spiccata; in quasi tutte le storie trovasi anzi la grande nevrosi. Circa l'età essa oscilla; in generale però i soggetti sono giovani (18-25 anni) nel caso di Charcot la donna aveva 40 anni e possiamo ritenere che questo sia uno dei limiti più alti. Tra i sintomi che precedono l'anuria si ritrovano in generale i disturbi nella emissione dell'urina; molte delle malate soffrivano di ritenzione e dovevano essere da più tempo siringate (caso di Charcot, ambedue i casi di Rossoni, ecc.). Qualche volta è il vomito ostinato incoercibile che ha preceduto di parecchi giorni la diminuzione delle urine o la sua soppressione.

Tale soppressione non accade in generale bruscamente ma comincia in quasi tutti i casi una diminuzione graduale che va a terminare nell'anuria. È facile trovar

malate che, per così dire, si fermino al primo stadio, che abbiano cioè una forte diminuzione della quantità delle urine ed anche che per 12-24 ore abbiamo completa abolizione; ma non sono questi i casi di vera anuria isterica.

In generale è, come fa osservare Laycock (66), nell'epoca mestruale che si verificano questi disturbi più leggeri nella formazione delle urine; ma, come si è detto, dopo 12-24 ore torna a fluire l'urina e tutto rientra nella norma.

Invece nei casi che qui più partitamente ci occupano, la diminuzione delle urine è tale per settimane e mesi che può dirsi ridotta a nulla e qualche volta per molti giorni consecutivi vi ha soppressione completa.

Allora, secondo Charcot e gli autori che lo hanno immediatamente seguito, si stabilirebbero quasi in modo obligatorio dei vomiti che ripetendosi quotidianamente od anche più volte al giorno terrebbero luogo della epurazione non più operata dal rene vomiti, che, secondo ciò che videro Charcot (70), Fernet (71), Bouchard (81), Empereur (82), Siron (75), acquistano perfino l'aspetto e l'odore delle urine. Anzi secondo gli autori sopra citati esisterebbe una relazione intima fra la quantità delle urine e quella dei vomiti emessi nelle 24 ore. Rossoni (79), su questo punto, e fondandosi sulle proprie osservazioni, deve correggere l'asserto degli autori precedenti; infatti in uno dei casi osservati da lui ad onta che l'anuria si prolungasse per molto tempo non si ebbe mai vomito e nell'altro il vomito, veramente urinoso, ebbe delle sospensioni di 60-70 giorni ad onta che in questo periodo di tempo l'anuria continuasse.

È logico quindi ritenere col Rossoni che il vomito urinoso, se è frequentemente compagno dell'anuria isterica e se in qualche caso assume il carattere di vero vomito compensatorio, non è del resto elemento essenziale di questa sindrome nervosa.

All'infuori della mancanza della secrezione renale e del vomito, nei casi nei quali esiste, non si riscontrano in generale altri disturbi eclatanti che non sieno inerenti alla sindrome nervosa prima esistente. Qualche volta le malate accusano cefalea, qualche volta sonnolenza, il polso in generale non subisce variazioni o si fa di poco più raro.

L'anuria dura un tempo variabile da giorni a settimane e mesi senza che mai insorgano sintomi gravi di natura uremica e ciò tanto se essa viene accompagnata da vomito quanto se il vomito abbia fatto sempre difetto.

L'anuria cessa in generale per crisi quasi sempre dopo una violenta scossa morale; alcune volte però l'urina torna a fluire pian piano gradualmente e dopo un periodo d'oliguria si ristabilisce la norma. Nessuno dei casi che ho trovati descritti termina colla morte per il dato e fatto dell'anuria.

Nei casi di forte oliguria, le urine emesse sono in generale scarsissime di urea e nei casi di oliguria o di anuria accompagnata da vomito questo contiene sempre urea. Però la quantità totale di urea emessa col vomito, nei casi di anuria, è sempre molto inferiore a quella che un soggetto sano emetterebbe colle urine; ed anche nei casi di oliguria accompagnati da vomito, la somma dell'urea emessa dal vomito e dalle poche urine è sempre molto inferiore alla norma. La maggior parte degli autori descrivono i vomiti, in questi casi, come acquosi, di odore uri-

noso e contenenti urea; è perciò sopramodo interessante il caso di Rossoni nel quale questo autore ha con l'analisi dimostrato nel vomito tutte le materie componenti l'urina normale compresi i pigmenti. Questo fatto ha una straordinaria importanza dal lato biologico e dimostra come in casi eccezionali le cellule ghiandolari di un dato gruppo di glandole possono perdere la loro specificità funzionale e, sotto l'impero di profondi disturbi del ricambio, acquistare temporaneamente funzioni che non le sono proprie. Intanto in mezzo a questa profonda alterazione di tutte le funzioni organiche, ad onta dei vomiti ostinati, continui, lo stato generale delle pazienti non soffre nè punto, nè poco! Ed anche questo ha la sua enorme importanza nello studio della patogenesi che andiamo a fare.

Ed in primo luogo in quali sezioni del sistema urinario è trattenuta l'urina e con quale meccanismo?

Quasi tutti gli autori che hanno avuto occasione di studiare simili casi si sono posti il problema e tutti sono d'accordo nell'escludere che vi sia un ostacolo in una parte qualunque del sistema escretivo. Un crampo degli ureteri anche ammesso che potesse durare tanto a lungo, darebbe sintomi di idronefrosi che qui mancano assolutamente, senza dire che se l'ostacolo fosse puramente meccanico (chiusura degli ureteri) si dovrebbe svolgere la ben nota e grave forma morbosa che in simili casi non manca mai e termina fatalmente con la morte. L'ostacolo è più su, proprio nei reni; questi non segregano più urina. Perchè? Si pensò a disturbi vasomotori. L'ischemia grave nella zona delle arterie renali abolisce la funzione. Ma, come fa osservare Rossoni, mal si comprende uno stato ischemico che dura mesi ed anni, e di più c'è da osservare che una ischemia che fosse totale e durasse tanto a lungo indurrebbe di necessità delle alterzaioni anatomiche gravi nei reni, cosa che certamente qui non avviene, come lo attesta il ripristinarsi normale della funzione.

Il disturbo quindi è di altra natura che vasomotoria. Le cellule renali non funzionano più perchè lo stimolo nervoso che le invita a funzionare o non parte più dai centri o non arriva più ad esse. È in questa forma morbosa specialmente che più chiara apparisce la necessità di ammettere anche per i reni dei nervi a funzione secretoria.

Finora, come più su dicemmo, nessun esperimento ce li ha dimostrati, ma non per questo, come osserva Murri, si è in diritto di negarli, quando una lunga serie di fatti trova in questa ipotesi la sua naturale spiegazione.

Se noi pensiamo che nei centri secretori dei reni avvenga lo stesso disturbo dinamico che nelle emiplegie isteriche avviene in altre zone del cervello, noi abbiamo senz'altro la spiegazione del fenomeno anuria. Charcot sulla fine della sua magistrale lezione emette una ipotesi consimile, ma lascia la questione in sospeso; più tardi però gli autori si vanno convincendo della bontà di questa interpretazione ed Engesser e Rossoni l'accettano senz'altro. Ma la grande astenia del centro secretorio delle urine, se spiega l'anuria, non è sufficiente a spiegare altri punti che pure sono inerenti alla sindrome descritta, e particolarmente la grande diminuzione della secrezione ureica ed il relativo benessere dei pazienti. Per questo è necessario ammettere che il grave disturbo nervoso che

provoca l'astenia del centro secretorio induca contemporaneamente uno stato tale del ricambio organico, per il quale i processi di disassimilazione siano grandemente ridotti, ed il movimento nutritivo generale sia limitatissimo. Senza di ciò non si concepirebbe lo stato di benessere nel quale si trovano gli infermi, i quali non urinando, e alcuni anche non vomitando, arrivano pure a preservare il loro organismo.

Ed anche nei casi nei quali esiste il vomito abbiamo veduto che la quantità delle materie urinose che si emette con questo è tale che non sarebbe sufficiente a mantenere il bilancio di depurazione organica, qualora questo stesse nelle cifre normali.

Dunque i due fatti che indiscutibilmente si debbono ammettere a spiegare la sindrome descritta sono l'astenia del centro secretorio e la diminuzione degli scambi organici.

La cura di questo accidente che può intervenire negli isterici non si discorda punto da quella generale della nevrosi, nè vi sono indicazioni speciali a prendere.

Solo in seguito alle esperienze di Rossoni è consigliabile di provare le iniezioni di pilocarpina che in un caso, pur non modificando la nevrosi generale, ebbero potere di interrompere il periodo di anuria.

LETTERATURA.

1. Berkeley. Journal Path. and Bacteriol. VI, 1893.
2. Pensa. Boll. Soc. medico-chirurgica di Pavia, 1896.
3. Masius. *De l'influence du pneumogastrique sur la sécrétion urinaire.* Bull. de l'Acad. Royale de Belgique, 3e s., t. XV, n. 3, 1888.
4. Arthaud e Butte. *Du nerf pneumogastrique.* Paris, 1892.
5. Vanni. *L'azione del vago sul rene.* Rivista clinica e terapeutica, anno XV.
6. Boeri. *Intorno all'influenza del vago sui reni.* Riforma medica, 1896, n. 229.
7. Walravens. *Le nerf vague possède-t-il une action sur la sécrétion urinaire?* Arch. ital. de biolog., XXV, 1896.
8. Luciani. *Fisiologia dell'uomo.*
9. Spallitta. La Sicilia medica, 1891, anno III.
10. Talma. *Zur Kenntniss des Leidens des Bauchsympathicus.* Deut. Arch. für klin. Med., vol. 49.
11. Raynaud. Arch. gén. de méd., 1876.
12. Lereboullet. Gaz. hebd. de méd. et ch., 1876, 31.
13. Ralfe. *On certain nephralgias simulating renal calculus.* Brit. med. Journ., 1888, January 28.
14. Sabatier. Revue de chirurgie, 1888, n. 62.
15. Morris. *On conditions simulating renal calculus as verified by surgical exploration in twenty-eight cases.* Brit. med. Journ., 1892, 30 ap., 14-21 magg.
16. Gowers. *Handbuch der Nervenkrankeiten.* Bonn, 1892.
17. Johnston. Citato da Devoto (20).
18. Duke. Citato da Devoto (20).
19. Guisy. Gazzetta Ospedali, 1897, p. 568.
20. Devoto. *Malattie dei reni.* Tratt. ital. di patol. med., vol. V.
21. Vulpian. *Leçons sur l'appareil vasomoteur.* Paris, 1875, V, 1.
22. Volkenstein. *Ueber die Wirkung der Hautreize auf die Nierenabsonderung.* Virchow's Arch., vol. 67.
23. Feinberg.

24. Fiori. *L'albuminuria in rapporto specialmente all'accesso epilettico.* Torino, 1880.
25. Capitan. *Albuminuries transitoires.* Thèse. Paris, 1883.
26. Kemhadijan. *De l'albuminurie consécutive aux excitations cutanées.* Paris, 1892.
27. Lannois e Mayet. Lyon médical, 1899, vol. XCI, p. 323.
28. Furbringer. *Zur Kenntniss der Albuminurie bei gesunden Nieren.* Zeitsch. für klin. Med., 1, 1879.
29. Valensi. *Sulle albuminurie da causa psichica.* Acc. med. di Roma, anno XXVII, fasc. VI.
30. Rem-Picci. *Sulle albuminurie da bagni freddi.* Reale Accademia medica di Roma, anno XXVII, fasc. II.
31. Fischer. *Ueber die Commotio cerebri.* Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1871.
32. Lacorché e Talamon. *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright.* Paris, 1888.
33. Goodart. *Functional albuminuria.* Brit. med. Journ., may 17, 1890.
34. Vanderpoel. *Albuminuria without manifest organic renal lesion.* Medical record, 1893, n. 20.
35. Murri. *Emoglobinuria da freddo.* Bologna, 1880.
36. De Giovanni. *Intorno alla ematuria neuropatica con osservazioni sulla nefrite cronica.* Arch. ital. di Clin. medica, 1896, p. 663.
37. Nothnagel. Speciell. Path. u. Therap. Vol. XIX, P. I, p. 31.
38. Ebstein. Manuale di medicina pratica. Vol. III, p. 171 (trad. ital.).
39. Latour d'Orleans. *Traité des hémorragies.* Orleans, 1815.
40. Monneret. Pathologie générale. P. II, p. 468. Paris, 1857.
41. De Giovanni. *Intorno alle ematurie idiopatiche.* Comm. di Cl. med. Vol. I, 1890.
42. Lancereaux. *Hématurie et hemorrhagie nevropatiques.* Lec. de Cl. med. Gaz. Osp., 1892, p. 447.
43. Rho. *Ematuria ed altre emorragie senza apparenti lesioni organiche.* Giorn. medico del R. Eserc. e R. Marina. Sett. 1893, n. 3.
44. Poliakoff. *Ueber Blutungen aus anatomisch. unveränderten Nieren.* Deut. med. Woch., 1899, n. 44.
45. Klemperer. *Ueber Nierenblutungen bei gesunden Nieren.* Deut. med. Woch., 1897, n. 9.
46. Grosglisk. *Ueber Blutungen aus anatomisch. unveränderten Nieren.* Sammlung klinische Vorträge, 1898, n. 203.
47. Marcandino. *Un caso di ematuria.* Gaz. med. di Torino, 1895, I, 5.
48. Castan. *Un cas d'hématurie essentielle.* Ass. franç. d'urol. Paris, 1899, 163.
49. Doreaux. *Des prétendues hématuries rénales essentielles.* Bordeaux, 1898.
50. Boursier. *Des hématuries dites essentielles et d'origines lithiasique rénale.* Ass. franç d'urol. Paris, 1899.
51. Malherbe e Legueu. *Des hématuries essentielles.* Gaz. des hôp. Ottobre 1899, n. 119.
52. Guyon. *Hématurie rénale.* Ann. des mal. des organes génito-urinaires. Paris, 1888, 385, VI.
53. Loumeau. *A propos des hématuries rénales essentielles.* Ass. franç. d'urologie. Paris, 1899.
54. Naunyn. *Hämaturie aus normalen Nieren und bei Nephritis* Mitt. a. d. Grenzeb. d. Med. u. Ch. Iena, 1900, v. 639-644.
55. Newmann. *Haematuria as a symptom; methods employed in making a differential diagnosis of renal affections characterised by the presence of blood in the urine.* Brit. med. J. London, 1898, 1316.
56. Hamel. *De l'hématurie essentielle.* Paris, 1897.
57. Tedenat. *Des hématuries essentielles.* Ass. franç. d'urologie, Paris, 1899.
58. Reliquet. *Leçon sur les hémorrhagies des voies urinaires.* Gaz. des hôp., 1878, p. 378.
59. Reuillant. *Hématurie de cause inconnue récidivant au bout de sept ans.* Gaz. des hôp., 1880.
60. Sokoloff, citato da Grosglisck.
61. Cohnheim e Roy. *Untersuchungen über die Circulation in den Nieren.* Arch. für Pathologie, Anatom. und Physiolog., Bd. XCII, 1883.
62. Grocco. *Di alcuni fatti nuovi in contribuzione alla patologia ed alla cura delle malattie renali.* Gazz. med. di Torino, 1892, n. 37 a 41.
63. Amayaud. *An extraordinary cause of a suppression of urine in a woman.* Phil. tr. houd., 1719, 33.

64. POMME fils. *Observation sur une suppressione totale et continué des urines et des selles dans une fille attaquée de vapeurs hystériques*. Rec. périod. d'obs. de méd., chir. et pharm., Paris, 1756.
65. VIEUSSEUX. *Observ. sur une suppression d'urine de 17 mois*. Id. de méd., chir., pharm., Paris, 1804.
66. LAYCOCK. The Edimburg medical and surgical Journal, 1838.
67. ID. *Ahreatise on the Nervous Diseases of Women*. London, 1840.
68. MAVEL. *Paralysie des reins, absence de sécrétion pendant huit jours*. Gaz. des hôp., Paris, 1849.
69. GALLINA. *Innocua sospensione per 45 giorni della secrezione delle urine da amenorrea*. Gazz. med. ital. lomb., Milano, 1868.
70. CHARCOT. Maladies du syst. nerv.
71. FERNET. *De l'oligurie et de l'anarie hystériques et des vomissements qui les accompagnent*. Union médic., 17 avril 1873.
72. SECOUET. *Des vomissements urémiques chez les femmes hystériques*. Thèse de Paris, 1873.
73. BROCHIN. *De l'anurie ou oligurie hystérique*. Gaz. des hôp., Paris, 1874.
74. A. SCHARPLES. *Suppression of urine relieved by faradizsation*. Oregon, M. J. Salern, 1876.
75. SIRON. *Cas d'anurie hystérique avec vomissement d'un liquide riche en urée*. Montpellier, Méd., mars 1876.
76. BINET. *État névrosique avec arrêt complète de l'urination*. Nice méd, 1877.
77. MARMONIER. *Réflexions sur un cas d'anurie hystérique*. Soc. de méd. et pharm., Grenoble, 1878.
78. BRIDE et MANN. *A case of hysterical anuria cured by restoring a laceated cervise uteri*. Arch. Med. N. J., 1879.
79. ROSSONI. *Sull'anuria isterica con secrezione d'urina per lo stomaco e ricerche sperimentali fatte sulle isteriche anuriche in rapporto all'uremia*. Riv. clin., ottob. 1885.
80. HOLST. *Ein Fall von Anuria hysterica*. Centralb. f. Nervenh. u. Psychiat., Leipz., 1892.
81. BOUCHARD. Mouvement médical, 1873.
82. EMPEREUR. *Essai sur la nutrition dans l'hystérie*. Thèse. Paris, 1876, p. 44.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(52)

Anno XI. Roma, novembre 1904 Vol. XI-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

Istituto di Clinica medica di Roma

diretto dal prof. Guido Baccelli.

I.

Successioni morbose della malaria.

Studio del prof. dott. VITTORIO ASCOLI.

Introduzione.

La clinica dell'infezione malarica non può consistere nello studio dei classici accessi febbrili con le spiccate varietà che assumono nelle *perniciose* e senz'altro terminare con lo studio della cachessia.

La terapia chininica ben diretta salva dalle forme gravi di malaria, altra volta inevitabilmente letali. Ma esse intaccano la massa del sangue e ledono l'organismo nell'intimo dei parenchimi: quindi creano nel periodo acuto quadri morbosi complessi, che ora persistono più o meno modificati, ora lasciano relitti più o meno duraturi.

Si capisce quindi come questi quadri morbosi e questi relitti fossero poco noti ai vecchi patologi. Sono stati invece negli ultimi anni oggetto di numerosi e diligenti studi: per essi la patologia della malaria assume nuovo indirizzo e più vasta importanza.

Quando non si procede con sufficiente rigore di critica si ritorna ad affermare che la *malaria è malattia proteiforme per eccellenza*, e si viene a considerarla *come uno dei più frequenti e insidiosi fattori etiologici* di molte malattie.

Il *chaos*, che regnava nello studio di quest'infezione, quando con essa si confondevano affezioni febbrili d'ogni sorta, incombe di nuovo per questo dilagare di nosografismo.

Indiscutibilmente, invece, la malaria ha per intero fondamento patologico gli accessi febbrili intermittenti. I singolari quadri morbosi e i variabili relitti non vanno considerati come *semplici manifestazioni della malaria*, ma devono essere studiati in rapporto alla somma dei fattori che con essa contribuiscono a crearli. Li ho riuniti sotto la rubrica delle *successioni morbose*.

Parmi un progresso veramente notevole nella patologia della malaria poter nettamente separare (come oggi è consentito) gli accessi febbrili da tali proteiformi manifestazioni cliniche. Così si contemplano nella loro limpidezza i soli effetti puri e propri dell'infezione,

e si comprendono bene nella loro genesi ed importanza i complessi fenomenali che altrimenti verrebbero a sconvolgere di nuovo e a snaturare nella mente dei patologi e dei pratici l'essenza stessa della malattia.

A tale compito di scissione e di dilucidazione intende il presente studio.

Il concetto delle *successioni morbose* s'è venuto modificando col mutare dei tempi e delle idee dominanti in medicina, ed è pur oggi diverso presso i vari patologi.

Qui per *successioni morbose* intendo quelle *sindromi cliniche* che in singoli individui derivano da disturbi o lesioni provocate dalla malaria.

Dati i suoi meccanismi d'azione, la malaria può intervenire in varia guisa.

1. In ogni accesso è alterato l'intero organismo, ma è leso più specialmente qualche organo. A seconda della sede e dell'estensione delle alterazioni hanno luogo fenomeni clinici svariati: veri *epifenomeni dell'accesso febbrile.* Si verificano a preferenza nell'infezione della varietà della terzana subentrante (1) e quando sono molto intensi dànno la fisonomia clinica e la denominazione alle perniciose comitate.

Passato l'accesso febbrile e spente le generazioni patogene, gli imponenti fenomeni collaterali non sogliono dileguare immediatamente, ma a poco a poco; spesso non svaniscono del tutto, ma si riducono soltanto.

Con tal semplice meccanismo si interpretano bene specialmente molte sindromi nervose.

2. Le lesioni vascolari e parenchimali della malaria circoscritte a taluni visceri, quando raggiungono una certa intensità, in parte si riducono e più o meno completamente scompaiono, in parte lasciano adito a sviluppo di connettivo. Questo poi può generare, per conto proprio, importanti fenomeni morbosi, sia in modo meccanico diretto, sia per la sua tendenza progressiva.

Cito la splenite e la perisplenite, quasi costanti dopo parecchi accessi febbrili.

3. Nella malaria, sulle modificazioni di singoli tessuti, domina la profonda iattura che subisce il sangue, iattura morfologica e chimica.

Affermare che un sangue mutato di crasi debba operare diversamente dal sangue normale sugli organi, è dire cosa forse non dimostrabile nei particolari, ma è asseverare cosa indiscutibile. In ambiente nutritizio pervertito, lo stato generale del soggetto necessariamente deteriora: da una forte infezione con parecchie recidive l'organismo umano rimane trasformato. Ma possono alterarsi alcuni organi a preferenza di altri e quindi imprimere al ricambio organico e alla sintomatologia andamento ed espressione del tutto speciali. Così il midollo osseo può riparare all'anemia in modo vario a seconda l'ambiente; i globuli rossi acquistare nei malarici proprietà singolari.

4. Mentre, secondo mi sono espresso poco sopra, si devono considerare le successioni morbose, ad infezione spenta, non è senza influenza sullo svolgimento clinico della successione morbosa la varietà di malaria che l'ha originata. È pure importante notare che le successioni morbose sono più frequenti e più gravi dopo che vi sono state più recidive.

Le più frequenti e più importanti derivano dalla terzanaria subentrante: essa infatti altera in modo più profondo l'organismo, si localizza più spesso, dà sintomatologia più ricca.

5. Accanto ai quattro suesposti, in un processo così complicato come è quello della infezione malarica, anche altri fattori di certo intervengono nel creare le sindromi delle successioni morbose: per es., la alterata attività funzionale della milza, del fegato e dei reni. Ma sono coefficienti troppo poco determinabili e basta qui averli elencati. Entreranno in conto nello studio di ciascuna forma clinica.

6. Caratteristica essenziale dell'infezione malarica è quella di *recidivare* con insistenza. I danni d'ogni accesso, che abbiamo in pochi paragrafi riassunti, si sommano: il sangue già modificato peggiora nella sua crasi, gli organi colpiti deteriorano. In genere, i danni si espiano con più difficoltà e con estrema lentezza.

7. Intimamente connessi con l'azione della malaria sono gli effetti del rimedio specifico, il chinino. Se la clinica insegna che il chinino combatte e impedisce lo sviluppo del paras-

---

(1) Uso la denominazione di terzana *subentrante* nel senso di terzana *maligna, estivo-autunnale.*

(2)

sita, la clinica mostra ancora luminosamente — e in appoggio la farmacologia presta argomenti collaterali indiscutibili — che esso esercita la sua influenza su tutti gli organi, e che, a seconda delle condizioni individuali, dà un complesso sintomatico assai svariato.

Riesce spesso assai malagevole sceverare quali disturbi provengano dal chinino e quali dalla malaria: ciò avviene, per es., per disturbi visivi e acustici, alterazioni dell'equilibrio, eruzioni cutanee polimorfe, ecc.

Non è qui il caso di entrare nello studio farmaco dinamico dei chinacei. Basti accennare che i loro effetti si esplicano specialmente per il sistema nervoso e per le modificazioni della vita cellulare. Dalle dosi relativamente alte di 2-3 grammi al giorno somministrate contro l'accesso febbrile nascono a preferenza disturbi del sistema nervoso; dalla prolungata somministrazione di dosi più o meno alte — come sono usate nella cura della malaria con recidive — rimane perturbata la nutrizione generale, specie poi la crasi sanguigna.

Riservandoci di esaminare l'azione del chinino nello studio delle successioni morbose a carico dei singoli organi, ci limitiamo a far notare quanta importanza debba avere in esse, a seconda l'individuo, il modo e la durata della somministrazione.

8. Di fronte all'influenza della malaria nella genesi delle successioni morbose sta, culminante, predominante, il *fattore individuale*. Esso si è insinuato già, operava, quasi a nostra insaputa, tra i ricordati meccanismi onde abbiamo visto la malaria dar luogo a manifestazioni isolate.

L'individuo, nell'evoluzione d'una malattia infettiva, ha acquistato oggi tanta importanza quanta gli elementi etiologici. La clinica ha finalmente riconosciuto che, per completarsi, doveva approfondire, seguendo in questo tra noi l'opera illuminata, coraggiosa e insistente di De Giovanni, la conoscenza del *terreno* in cui un germe morbigeno viene a cadere.

Da esso infatti fino a un certo segno dipende se nell'infezione malarica acuta è leso un organo piuttosto che un altro; se c'è maggiore o minore sviluppo della reazione connettivale; se la mutata crasi sanguigna esplica più o meno intensamente e in una od in altra direzione i suoi effetti. Se tutto ciò è evidente per sè, sarebbe altrettanto difficile e arbitrario fare in ogni caso la parte ai singoli coefficienti malarici e al fattore individuale.

*
* *

Dopo quest'analisi delle cause genetiche è facile comprendere che cosa siano le successioni morbose: sono adunque quelli aggruppamenti di sintomi che hanno come causa prima e fondamentale la malaria, ma che da ragioni individuali sono forse preparate prima e certamente sono regolate poi nella loro evoluzione.

Nell'infezione sono intimi i legami tra l'agente causale e l'organismo colpito; nella risultante, rappresentata dalla forma clinica, s'intravvedono così complessi e fusi che sfuggono all'analisi. Nelle sindromi cliniche che succedono all'infezione, il fattore individuale piglia in certo qual modo il sopravvento.

Per quanto parecchie delle condizioni genetiche annoverate si verifichino in ogni malattia infettiva, non si rinvengono in nessun'altra forse così riunite e cooperanti da rendere opportuno, anzi necessario, che si costituisca per le *successioni morbose* un capitolo a parte.

Le *successioni morbose* si distinguono dai *postumi* della malaria: quelle sono contingenti, questi sono inevitabili quante volte l'infezione intervenga con sufficiente intensità ed insistenza.

Si distinguono in genere anche dalle *complicazioni* della malaria con altre malattie: in quanto queste, o preesistano o succedano all'attacco malarico, richiedono l'intervento d'un fattore differente e hanno un quadro clinico già bene determinato in patologia. La distinzione tra *successioni* e *complicazioni* riesce difficile per alcune forme morbose come le anemie ed anche le leucemie, la cui genesi è dubbia, il cui quadro clinico è poco determinato. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, e per ragioni ch'esporremo allora, collocheremo queste alterazioni del sangue tra le successioni morbose.

Per converso, in base a tali premesse, non possiamo ritenere, come in altri tempi si

faceva, quale successione morbosa d'un'infezione una malattia secondaria che intraprenda il suo corso, mentre la primitiva termina. Nella malaria non è, per esempio, raro che, con il finire d'un attacco acuto grave, cominci a svolgersi una polmonite.

Non possiamo considerare tale polmonite come successione morbosa della malaria: essa infatti dipende unicamente dal diplococco. La malaria può averne facilitato l'attecchimento. La polmonite è venuta a *complicare* la malaria.

Nella generalità degli autori sono assai confusi i criteri distintivi tra *postumi, successioni* e *complicazioni*. Se si vuol fare della buona clinica, si deve mettere ogni studio perchè il linguaggio sia preciso.

Abbozzata così a grandi linee la genesi delle *successioni morbose* della malaria e circoscritto il significato della parola, posso passare all'esame delle singole forme.

La malaria lede prevalentemente il sangue, gli organi sanguificatori e il sistema nervoso: le più frequenti successioni morbose si riferiranno adunque ad essi. Ma non v'è apparecchio od organo che non possa essere investito, e non possa, per conseguenza, risentire a distanza gli effetti di quest'infezione.

Qui alcuni autori fanno entrare quante forme morbose costituiscono la patologia d'un apparecchio. Mi limiterò invece ad esporre quelle sole manifestazioni, il cui nesso con la malaria può ritenersi sicuro o almeno assai probabile in ragione, sia della stretta loro dipendenza dalla malaria, sia della frequenza con cui il legame può riconoscersi, sia delle speciali lesioni anatomo-patologiche.

Alcune delle numerose forme che descriveremo potranno forse col tempo emigrare (per esempio, le anemie o le leucemie); forse altre sindromi acquisteranno diritto di entrare in questa famiglia.

È bene riconoscere una certa provvisorietà alla composizione del capitolo sulle *successioni morbose*.

Riferirò le linee principali dei quadri morbosi finora bene osservati, cercando di interpetrarne la genesi. Le sindromi finora descritte sono così numerose e complesse, che una descrizione minuta mi porterebbe troppo a lungo.

I singoli quadri morbosi adombrano nell'insieme le malattie ben caratterizzate degli organi interni, ma per le peculiari condizioni in cui originano e si svolgono non sono identiche a nessuna. Per parecchi riguardi si riesce a ben distinguere le comuni affezioni dei singoli organi dai *simulacri* di esse, che nella malaria si originano. Per non dilungarmi di soverchio, a questi criteri di diagnosi differenziale limiterò il mio studio.

L'indirizzo terapeutico è segnato nella maggior parte dei casi dalla malattia fondamentale, la malaria: occorre però tenere conto delle condizioni fatte all'organo leso e degli effetti già portati dalla lesione. Anche riguardo ai criteri terapeutici mi atterrò alle norme generali.

CAPITOLO I. — **Sangue.**

Nell'infezione malarica il sangue è più direttamente e gravemente colpito che in qualsiasi altra. Nella schizogenesi non solo sono versate in circolo sostanze tossiche, ma, venendo distrutto il globulo rosso che ospita il parassita, sono liberati inoltre veleni emolitici. Sia per il numero dei globuli attaccati, sia per la tossicità la terzana subentrante danneggia più che le altre varietà di malaria.

Restando le altre condizioni pari, i danni di ogni accesso febbrile sembrano più forti ai primi accessi, che non nei successivi. I parassiti invadono più estesamente gli organi sanguificatori (milza, e specialmente midollo osseo); vi si soffermano e possono viverci a lungo.

Anche le altre funzioni vegetative sono dalla malaria, che abbia indotto parecchi parossismi febbrili, più o meno disturbate; sono infatti lesi il fegato e la milza, nonchè il tubo

digerente stesso. La riparazione della perdita di sangue è essenzialmente in rapporto con l'insieme delle facoltà nutritive ed emopoietiche del soggetto. Queste, a lor volta, dipendono — a parte i danni dell'infezione — da condizioni inerenti all'individuo (costituzione, età, sesso, stati morbosi preesistenti), alle sue condizioni di vita (dietetica, abitudini, occupazioni), alla funzionalità del complesso degli organi vegetativi, alla durata e intensità dell'infezione malarica, all'energia della cura fatta. Debolezza di costituzione, linfatismo, età giovanile, gravidanza, cattiva alimentazione, strapazzi, alcoolismo, infezioni (sifilide, per esempio), sono condizioni dannose. Nei paesi caldi, si unisce l'influenza del clima, che è più o meno deleteria per gli Europei. L'*anemia ordinaria dei paesi caldi* ha spesso inizio e fondamento in un'infezione malarica più o meno grave, ai cui danni l'organismo, in condizioni di vita disadatte, non ripara.

Per l'azione svariata di cotanti fattori, l'energia dell'organismo, e precipuamente degli organi sanguificatori, diviene, all'infuori delle iniziali influenze morbose, il meccanismo regolatore, quasi autonomo, della reintegrazione del sangue.

Le alterazioni del sangue, stabilitesi per l'infezione malarica, non scompaiono quasi mai del tutto. Il lieve grado di anemia, che ne residua, può essere compatibile con il normale esercizio della vita, ed è quindi trascurabile; nell'infezione protratta costituisce uno dei caratteri fondamentali della cachessia malarica.

Quando invece per qualcuna o per un complesso delle anzidette condizioni individuali, le alterazioni del sangue assumono importanza per sè e dànno il carattere alla forma morbosa, allora costituiscono le successioni morbose.

Da forze riparatrici grame e stentate, nasce un'*anemia secondaria*, anche intensa e di lunga durata, ma capace tuttavia di ripristinare una discreta salute; da forze del tutto deficienti nasce un'*anemia grave e mortale*: se deviano dai processi fisiologici, o conducono alla cosiddetta *anemia perniciosa progressiva* o fors'anche a *vere leucemie*.

Il sangue, oltre che per l'atteggiamento vario della sua composizione morfologica, assume, a causa della malaria, in taluni soggetti, modificazioni singolari, complesse, che sembrano toccarlo nella totalità della sua crasi. Tali modificazioni sono assai oscure ed incerte nella loro patogenesi.

Noi le riguarderemo quindi quasi esclusivamente dal punto di vista del modo onde si estrinsecano, e le distribueremo tra le sindromi che si presentano a carico dei singoli apparecchi.

Di tali manifestazioni a carico del sangue ne studieremo due gruppi soltanto.

Il primo gruppo di manifestazioni, che insorge più o meno improvvisamente e transitoriamente si può considerare specifico del sangue dei malarici e rappresenta gli effetti della *facilità con cui i globuli rossi perdono l'emoglobina*. La condizione fondamentale per la genesi del fenomeuo deve genericamente riporsi nella crasi del sangue lentamente ed invisibilmente modificata così che risente in modo rapido ed abnorme l'influenza di speciali momenti occasionali. Le cause provocatrici ora sono insignificanti, ora invece abbastanza evidenti, sia il chinino, sia l'infezione malarica, siano ambedue.

Il secondo gruppo di manifestazioni è meno nettamente circoscritto all'infezione malarica; ma origina nell'uomo in molteplici contingenze. Parlo della *tendenza alle emorragie*. Si deve subito notare ch'essa è in alcuni malarici singolarmente comune e spiccatissima. Per usare un linguaggio tanto classico quanto vero, si direbbe che in *molti* malarici si stabilisce facilmente la *diatesi emorragica*. Questa diatesi insorge con predilezione in alcune specie di malaria, in alcuni luoghi, sviluppandosi a preferenza in alcune età, in alcuni individui per lo più con l'aiuto di concause.

La diatesi emorragica si esplica o con emorragie cutanee soltanto o con emorragie delle mucose di uno o più apparecchi.

Le successioni morbose della malaria, per quanto riguarda il sangue, le distribuiremo adunque in tre grandi categorie:

a) *anemie*;

b) *emoglobinurie*;

c) *diatesi emorragica*.

a) *Anemie.*

Lo studio delle anemie, che succedono alla malaria, non può dirsi ancora completo specialmente dal punto di vista clinico ed ematologico.

Ne possediamo soltanto degli ottimi frammenti anatomopatologici, i quali costituiscono una solida base alle osservazioni avvenire e consentono intanto una buona, per quanto schematica, distribuzione di esse.

Tali studi sono stati compiuti dalla scuola anatomopatologica del prof. Marchiafava, e si devono principalmente a Bignami e Dionisi.

A causa degli accessi febbrili si sviluppa nell'organismo un'*anemia acuta*, la cui intensità può variare da un grado appena sensibile ai caratteri di un'anemia gravissima. Quando questa anemia acuta accessuale si ripara normalmente, a parte il numero dei corpuscoli rossi e la proporzione dell'emoglobina, si distingue per la presenza di emazie nucleate, generalmente di grandezza ordinaria (normoblasti), e di rado di grandezza aumentata (megaloblasti). I leucociti sono in genere scarsi, con preponderanza dei mononucleati grandi; in via eccezionale si trovano mielociti.

Un discreto grado di *anemia* è costante nei malarici in istato di cachessia più o meno avanzata.

In tali condizioni la povertà in globuli rossi e sostanza colorante è lentamente progressiva od esposta a fluttuazioni, in cui la lenta ricostituzione del sangue lotta contro l'influenza anemizzante di accessi intercorrenti o di disturbi funzionali incidentali. Questa anemia presenta anch'essa scarsi leucociti; un certo grado di idroemia si accompagna con albuminuria e spesso con edemi.

Queste forme di anemia non dovrebbero entrare nel nostro studio, in quanto dipendono direttamente dalla infezione malarica.

M'è sembrato però necessario di trattarne brevemente per distinguerle e perchè in clinica si possono trovare numerosi esempi di forme di passaggio tra esse e le vere successioni della malaria.

Le *anemie* consecutive alla malaria assumono tre forme principali:

1. *Anemia secondaria.* — Il malarico, curata l'infezione, non guadagna in forze, rimane debole, assai pallido, per settimane e mesi.

L'esame del sangue presenta i caratteri di una anemia secondaria più o meno profonda. Si distingue dalle anemie secondarie di altra origine per ciò che il numero globale dei leucociti oscilla press'a poco nei limiti normali, anzi spesso vi rimane al di sotto: e che il rapporto tra le singole varietà è spostato a favore dei grandi mononucleati. Si rinvengono normoblasti.

All'esame degli organi interni si trova quasi costantemente tumore di milza: esso residua alla infezione e può anche crescere nel corso dell'anemia.

Con le cure igieniche e medicamentose quest'anemia può guarire.

In qualche caso di anemia profonda si è constatato (Kelsch) aumento dei globuli bianchi relativo ai rossi. Stante l'incompletezza dell'esame del sangue e delle storie cliniche, è difficile stabilire se quest'aumento di globuli bianchi possa attribuirsi a condizioni incidentali.

2. *Anemia grave e mortale.* — Questa forma di anemia clinicamente si disegna per il suo rapido accentuarsi, aggravarsi, così che in breve porta l'esito letale.

L'aspetto degli infermi ora è quello di un canceroso, ora di un'anemia intensa con edemi e gravi disturbi intestinali.

L'esame del sangue in vita ha mostrato mancanti globuli rossi nucleati. Non esistono casi, con uno studio completo del sangue in vita.

Il fondamento anatomopatologico, per le osservazioni di due casi studiati da Bignami, riposa in ciò che alla anemia nata dall'infezione il midollo osseo non reagisce affatto: il midollo delle ossa lunghe è completamente giallo ed anche il midollo delle ossa corte e piatte rimane povero di ematoblasti. In complesso il midollo rimane atrofico (*aplastico*).

All'esame del sangue di casi con tali lesioni midollari, ENGEL ha trovato ridottissima la proporzione dell'emoglobina e dei globuli rossi e bianchi, non poichilocitosi, prevalenza notevolissima dei linfociti (90 per cento).

3. *Anemia perniciosa.* — Secondo è oggi in patologia ammesso, il noto quadro ematologico di questa forma non rappresenta il grado più alto della anemia, ma invece una deviazione dei poteri ematopoietici. In breve, il midollo osseo subisce (EHRLICH) la *degenerazione megaloblastica;* produce con vivacità globuli rossi nuovi, i quali sono in totalità o in larga misura abnormi e inadatti alle funzioni fisiologiche. Spesso una tale condizione è fatale; ma talvolta, sotto cure pronte, adatte e intense, è redimibile.

Dal punto di vista nè clinico, nè anatomo-patologico, quest'anemia perniciosa si differenzia dalle forme di altra origine; diminuiti i globuli rossi, poichilociti, ematoblasti (prevalentemente megaloblasti).

Stando alle osservazioni di ARCANGELI, l'anemia perniciosa si troverebbe abbastanza frequente tra le gravide.

Appendice. — In appendice alle anemie, diremo poche parole intorno alla leucemia e leucoanemia

La *leucemia* non sembra frequente dopo la malaria. MOSLER su 124 leucemie avrebbe notato che 8–10 sarebbero insorte a breve distanza dalla infezione malarica. MARCHIAFAVA riferisce tre casi in cui v'era ancora melanosi dei visceri.

Tanto nei casi di MOSLER, quanto in quelli di MARCHIAFAVA la leucemia era splenomidollare.

Ne ho osservato anch'io a Santo Spirito un caso seguìto da autopsia.

Due casi di linfemia acuta con ingrossamento delle grandole linfatiche, in seguito a malaria, sono descritti recentemente. In uno dei casi sono stati ancora riconosciuti parassiti nel sangue.

Se (come MANSON ritiene) e come la malaria agisca nel provocare la leucemia è ignoto.

Col nome di *leucoanemia* da LEUBE è stato descritto un particolare stato anemico che parteciperebbe insieme dei caratteri dell'anemia perniciosa e della leucemia. Un interessante lavoro sulla leucoanemia ha pubblicato mesi fa il SACCONAGHI, interpretando (seguendo BANTI) la leucoanemia come una grave e profonda alterazione del midollo osseo. Recentemente ZERI ha creduto riportare alla leucoanemia il caso di un malarico con anemia megaloblastica che presentò per lo spazio di 8-10 giorni aumento notevole di globuli bianchi e presenza di mielociti.

Giustamente egli si mostra però assai timido nell'asseverare che il suo caso possa equipararsi a quelli finora descritti sotto tale denominazione.

La molteplicità dei disturbi dell'infermo, specie la colite dissenterica, il rapido ridursi del numero dei globuli bianchi, con il miglioramento dell'infermo, fanno considerare l'aumento dei leucociti dipendente da ragioni intercorrenti o non dovute a processo midollare leucemico.

b) *Emoglobinuria.*

In alcuni malarici il sangue acquista la specifica proprietà, che, sotto l'influenza di cause anche lievi, lascia staccare l'emoglobina in esagerata misura dai globuli rossi. L'emoglobina passa allora nelle urine (emoglobinuria).

Vi si riconosce per lo più allo stato di metemoglobina con lo spettroscopio (banda nera verso *C*, due fasce di assorbimento fra *D* e *E*): con le prove di Heller, Almen, Struve si dimostra quale ordinaria sostanza colorante del sangue: con l'esame microscopico si riscontra sotto forma di masse rosso-brune granulose, accanto a cui stanno più o meno abbondanti elementi renali e mancano, o sono scarsissimi, i globuli rossi.

Le urine sono per lo più in quantità normale e spesso molto aumentata: nei casi molto gravi sono scarse ed emesse con dolore e tenesmo.

L'acidità è diminuita.

Spesso sono albuminose già prima di essere colorate in rosso-scuro. All'ebollizione dànno un coagulo nerastro che galleggia alla superficie.

Le reazioni per i pigmenti biliari spesso non riescono. L'urobilinuria suol precedere e seguire l'emoglobinuria.

Nel sangue si notano le modificazioni proprie di una anemia acuta secondaria, con iperleucocitosi polinucleare, emazie in degenerazione policromatofila, poichilociti, ombre di globuli rossi.

Il siero del sangue è stato trovato tinto dall'emoglobina in qualche caso, in altri no.

L'emoglobinuria compare in genere in modo accessionale: l'accesso dura 12–24 ore, ma può protrarsi per 4-5 giorni. La temperatura di raro resta inferiore ai 38°-38°.5 C.

I sintomi che sogliono accompagnare gli attacchi emoglobinurici, come brivido, aumento della temperatura, agitazione e ambascia, intenso dolore agli ipocondri, vomiti alimentare e bilioso, diarrea, itterizia, sono non di rado assai spiccati. Talvolta si presentano così attenuati da rappresentare come un attacco abortivo.

L'attacco può terminare prontamente e senza lasciare relitti. Nei casi gravi, quando esso si prolunga più giorni, si stabiliscono segni di profonda intossicazione generale o di nefrite acuta.

Oltre che per tali ragioni, l'esito letale può essere provocato (F. Plehn) da trombi del cuore; alcuni giorni dopo l'attacco si ha collasso improvviso e segni di embolia. Gli accessi prolungati con febbre alta sono i più gravi.

Nel prognostico hanno grandissimo peso le condizioni delle forze cardiache, della funzione renale e del sistema nervoso.

Il complesso dei fenomeni, cui ho sommariamente accennato, si riscontra, variamente intrecciato e con diversa intensità, quante volte e per qualunque causa nell'uomo si verifichi emoglobinuria accessionale.

L'emoglobinuria si provoca in modo costante negli animali con svariate sostanze chimiche; tali emoglobinurie sono di rara e accidentale osservazione nell'uomo. Per lo più, in clinica, l'emoglobinuria si osserva per cause che sono attive solo in una cerchia limitata fra molti individui apparentemente in condizioni eguali.

Per quanto dunque il fenomeno emoglobinurico sorprenda ed assorba l'attenzione del medico, non costituisce una malattia a sè (Rossoni); è invece generalmente un episodio, una sindrome, che compare in singoli individui, per lo più già sofferenti per speciali cagioni morbose (sifilitici, tubercolotici, malarici, isterici, ecc.). È obbligo del medico di diagnosticare e definire la malattia, nel cui corso si presentano le condizioni speciali per cui l'emoglobinuria si verifica.

Tra le emoglobinurie cliniche occupa un posto importante quella dei malarici.

L'emoglobinuria si presenta nei malarici nelle seguenti speciali congiunture:

a) *in modo apparentemente spontaneo*, senza che nel sangue siano parassiti malarici in evoluzione o che vi sia traccia di qualsivoglia infezione; senza che sia stata propinata chinina o alcun'altra sostanza eterogenea; senza che possa invocarsi nessuna delle cause capaci talvolta di determinare emoglobinuria (strapazzo muscolare, freddo, ecc.);

b) *per influenza dell'infezione malarica*, quando, escluse le ora accennate ragioni patogene, si può mettere in rapporto solo con un accesso febbrile che è scoppiato in corrispondenza della maturazione d'una generazione di parassiti malarici;

c) *per influenza del chinino*, quando insorge a breve intervallo dalla somministrazione di dosi anche leggiere di chinino. Pochi centigrammi di chinino (10-15) in qualsiasi momento somministrati, riproducono il parossismo emoglobinurico con precisione tale quale il freddo fa negli individui soggetti alla così detta emoglobinuria da freddo;

d) *in modo temporaneo, sotto l'influenza della malaria e del chinino*, in taluni soggetti febbricitanti per malaria, quando sia loro somministrato il chinino a dose terapeutica (gm. 1–1.50 di chinino). Trascorso l'accesso emoglobinurico, non si riproduce ripetendo la stessa dose o dose più alta di chinino: se la febbre malarica recidiva non si accompagna

con emoglobinuria; spessissimo non vi si accompagna neppure, se in rapporto con l'accesso si prova a ripetere l'amministrazione del chinino.

In una di queste quattro categorie si possono fare rientrare tutti i casi fin qui osservati e descritti di emoglobinuria nei malarici. Pur troppo nella casuistica fin qui riunita manca una così diligente e circostanziata narrazione degli eventi che permetta di fissare in quale delle rubriche ogni caso vada collocato: ma non v'è osservazione clinica che consenta, per ora, di stabilire altre modalità circa le contingenze in cui l'emoglobinuria si verifica nei malarici. Augurandoci pertanto che la storia dei nuovi casi sia raccolta con quella accuratezza di particolari che gli studi recenti richiedono, dobbiamo attenerci alla disgiuntiva clinica stabilita.

Una delle cause per cui le conoscenze sull'emoglobinuria dei malarici sono rimaste finora confuse, inceppando ogni savio indirizzo curativo, risiede, oltre che nella complessità del fenomeno, in ciò che ogni autore, attribuendo alle sue osservazioni un'importanza spesso esagerata e sempre troppo esclusiva, le voleva dare come *tipiche e singolari*.

Le casuistiche indeterminate e le lusinghe delle relative statistiche terapeutiche, sia con il chinino, sia senza, vanno accolte con beneficio d'inventario.

È stato merito precipuo di MURRI e di BACCELLI il conato di distinguere per intanto alcune *forme fondamentali*.

Per dare un'idea esatta di ognuna delle *forme*, non basta averne indicato la genesi, come abbiam fatto; importa descriverne bene la sintomatologia e la evoluzione clinica.

Ai fatti clinici — come alla cosa meglio assodata — dovremo far capo in tutto il nostro studio, per arrivare a comprendere l'importanza e a indicare la cura dell'emoglobinuria nei malarici.

Categoria a, *in cui l'emoglobinuria insorge in soggetti malarici in modo apparentemente spontaneo.* — Invece di tentare descrizioni riassumo la storia clinica del caso più dimostrativo, quello pubblicato dal MURRI nel 1895.

Una giovane donna che aveva sofferto ripetute febbri malariche e aveva milza grossa e dura, presentava costantemente emoglobinuria dopo modiche dosi di chinino.

Il 15 giugno, senza che chinino fosse somministrato, senza che fosse preceduto accesso febbrile e che nel sangue prima nè dopo si trovassero parassiti della fase febbrigena, presentò brivido della durata di un'ora e mezza; due ore dopo vomitò il pasto preso poche ore prima: un'altra ora dopo le urine erano rosso-brune: al mattino dopo, le sclerotiche e la cute erano itteriche. Dopo il brivido la temperatura aumentò rapidamente e presto raggiunse 39. 9 C.: il giorno dopo era tornata al normale. Il vomito si è ripetuto più volte nella notte quando la donna ingerì liquidi contro la sete: ci fu dolore spontaneo e crescente alla pressione all'ipocondrio destro.

L'orina che prima era normale conteneva, nell'accesso, peptone, sieroalbumina, globulina, emoglobina, urobilina; non pigmenti biliari.

L'emoglobinuria durò quanto l'accesso: nelle urine rimasero più a lungo la sieroalbumina, il peptone e l'urobilina.

Il giorno dopo persistevano l'inappetenza e il vomito, comparve cefalea. La temperatura ritornò per breve ora a 38°. 3, senza nessuno dei sintomi dell'attacco emoglobinurico.

La stessa inferma presentò a distanza di qualche giorno due altri attacchi simili.

Tutte le indagini volte a scoprire le cause dell'accesso furono vane: si notò soltanto che l'accesso insorgeva dopo che l'inferma aveva preso cibo, e che le funzioni intestinali erano alquanto disordinate; le feci erano molli, l'emissione di esse più frequente e preceduta da dolori di ventre. Tale disordine era però di modica intensità.

Qui si è trattato di leggieri e intermittenti attacchi di emoglobinuria insorti senza causa apprezzabile e scomparsi senza cura di sorta.

I casi da altri autori messi in questa categoria sono poco netti. Non consentono che si escluda con tutta sicurezza l'intervento di altri elementi causali. Preferisco non tenerne conto.

Categoria b, *in cui l'emoglobinuria insorge in rapporto con la maturazione d'una generazione di parassiti malarici.* — I casi di questa categoria sono piuttosto rari.

Significativo è un caso di BIGNAMI.

Si tratta d'una donna di 28 anni, che aveva sofferto di clorosi otto anni prima. Aveva passato bene due gravidanze. Nell'ottobre 1898, all'epoca dell'osservazione, era incinta di 7 mesi. Abitava da qualche anno in regione malarica, ma pare che solo da 3-4 mesi soffrisse di febbre.

Era anemica, aveva le sclerotiche subitteriche, edemi agli arti inferiori e alle grandi labbra, soffio sistolico alla punta con rinforzo del 2° sulla polmonare; tumore di milza, urine rosso-scure torbide, dense 1020, albuminose (1 $^{0}/_{00}$), emoglobinuriche. Non aveva preso chinino.

L'inferma aveva leggieri attacchi di febbre intermittente, col massimo intorno a 38 nelle ore pomeridiane: nel sangue mostrava parassiti anulari (terzana subentrante): nelle urine mostrava emoglobina, specialmente abbondante nelle ore della febbre.

Non si somministrò mai chinino.

Dopo una diecina di giorni, a mano a mano cessò l'emoglobinuria. La febbre ha persistito leggiera: si è allora somministrato chinino alla dose di gm. 1.50 per bocca: emoglobinuria per quanto accuratamente cercata non si rinvenne.

Più imponente è stata la sintomatologia nel caso di Rossoni.

Uomo di 34 anni, robusto, fu ricoverato nella Clinica di Roma nel maggio 1888. Da 7 anni aveva febbri malariche.

Da più giorni aveva brividi di freddo con dolori alla regione epigastrica e ai lombi e febbre: s'accorgeva che l'urina era rossa come sangue. Con un attacco grave (forte ambascia, polso piccolo e frequente, respiro ineguale, superficiale, dolore epigastrico intenso, ventre floscio, avvallato), con vomito ripetuto, con ittero e con urina rosso-rubino (emoglobinuria) fu accolto in clinica. L'attacco rimise notevolmente nel giorno seguente.

Non fu intrapresa alcuna cura, si sostennero semplicemente le forze dell'infermo. Per 4-5 giorni di seguito si ripetettero quotidianamente gli accessi, fino a che si fecero tanto gravi da acquistare i caratteri d'uno stato pernicioso.

Fu allora somministrato energicamente il chinino: parte per via ipodermica, parte per bocca ne furono somministrati *gm. 3.50* per tre giorni.

Dal giorno in cui cominciò l'assorbimento del chinino cessarono gli accessi febbrili, il vomito, la cefalea, la molestia all'epigastrio: solo gradatamente le urine si fecero giallo-chiare, scomparve l'albumina, e dopo 10-12 giorni sparì anche l'itterizia.

Prima che venisse propinato il chinino, il sangue dette 2,500,000 globuli rossi e presenza di parassiti endoglobulari non pigmentati.

Le emoglobinurie da malaria, cioè quelle svolgentisi contemporaneamente alla evoluzione di parassiti nel sangue e senza che intervenga alcuna concausa (specie senza chinino) sono intermittenti. Gli accessi febbrili sono più o meno forti e accompagnati ora da pochi ora da molti dei sintomi del corteggio emoglobinurico. L'anemia progredisce con rapidità.

L'emoglobinuria s'attenua o cessa negli intervalli apirettici, per rincrudire con il parossismo successivo.

I parassiti si trovano nel sangue circolante, e possono diminuire o sparire spontaneamente o con il chinino.

Il chinino somministrato alla fine d'un accesso (Rossoni) o dopo terminata l'emoglobinuria (Bignami) riesce vantaggioso.

Nel caso di Rossoni può dirsi che ad esso si debba sicuramente la guarigione.

Categoria c, *in cui l'emoglobinuria insorge per effetto del solo chinino.* — Nei casi di questo gruppo, il chinino provoca l'accesso in un malarico, in modo costante almeno per un periodo di tempo; lo provoca anche in piccole dosi (centigm. 5-10-15) in qualunque momento si somministri, tanto nei periodi di perfetto benessere quanto nei periodi di febbre.

La capacità del chinino di provocare l'accesso emoglobinurico era stata messa in luce dal nostro Tomaselli, ma, poichè in molti dei suoi casi non poteva escludersi l'influenza della malaria, non è stata dovunque ammessa fino a che Murri (1895) non pubblicò il suo caso che non soggiaceva a dubbio di sorta.

Come tipico rappresentante dei casi di questa categoria riporterò adunque il caso di Murri.

È la stessa inferma che aveva presentato alcuni attacchi di emoglobinuria spontanea (*categoria* a), una malarica in pieno benessere, senza parassiti nel sangue.

Il 3 agosto prese alle 9.15 una dose di centigrammi 50 di chinino e vi bevve su 50 gm. di limonata cloridrica. Dopo un'ora, senso di peso e di dolore all'epigastrio. senso di freddo alla pelle, volto acceso, congiuntive iperemiche, cefalea. Nello stesso tempo la temperatura montava a 38° 5, le pulsazioni a 98. Alla fine della seconda ora il freddo era finito: si aveva: temperatura 39.7. polsi 133, respiri 60. Inoltre, all'epigastrio, dolore spontaneo che aumentava alla pressione: aumento della milza; cefalea intensa, sete e nausea, poi lieve sudore e tendenza al sonno.

Dopo 8 ore dalla somministrazione del chinino, aumenta di volume il fegato e si pronunzia l'ittero.

Dopo 10 ore, cessa la febbre e il dolore epigastrico: perdurano invece, sete, cefalea, ingrandimento della milza e del fegato, madore della pelle.

Al principio dell'accesso vi fu idruria semplice; poi l'urina divenne alcalina e presentò siero-albumina, emoglobina e scarsi alimenti morfologici del rene.

L'esame del sangue dimostrò che nell'accesso si perdette circa un milione di emazie; 10 °/₀ di emoglobina; comparve iperleucocitosi: il siero del sangue due ore dopo somministrato il chinino era ancora perfettamente incolore, 8 ore dopo era rossigno per emoglobina.

L'esperimento si potè ripetere con costanza di risultati, anche con dosi di 10 centigm. il 21 agosto, il 15 settembre, il 19 ottobre, il 15 novembre e quindi il 13 gennaio, il 22 febbraio, e il 6 aprile dell'anno successivo.

Importantissimo è il caso di Grocco, nel quale in modo luminoso e ineccepibile si vede l'emoglobinuria comparire per dosi piccole (20-40 centigr.) di chinino date durante o fuori l'accesso febbrile quartanario e non presentarsi affatto in rapporto con la febbre malarica più o meno alta.

Caratteristico di questa categoria è il modo brusco, vivace, in cui insorge l'attacco.

Il brivido suole essere forte, sconquassante, prolungato: dura 1-2 ore e, in casi rari anche più, 4-5 ore.

Presto insorge un vomito abbondante, prima di sostanze alimentari, e quindi ricco di bile.

L'ittero suole stabilirsi con particolare rapidità (talvolta in poche ore) e raggiungere un grado intenso (colore giallo-verdastro).

Anche le alterazioni renali sono molto evidenti per l'abbondanza di cilindri ialini e granulosi o anche epiteliali colorati dall'emoglobina, cellule renali.

Categoria d, *in cui l'emoglobinuria si manifesta temporaneamente in rapporto con un accesso malarico e con somministrazioni di dosi terapeutiche di chinina.*

I casi di questa categoria sono i più complessi, perchè occasionati da due fattori, l'infezione malarica e il chinino, e perchè il fenomeno può, ma non suole, riprodursi in nessun modo, neppure con la cooperazione di ambedue i suddetti fattori. Disgraziatamente questi casi sono anche i più numerosi. Dalla difficoltà d'intenderli bene, s'è reso stranamente complicato lo studio delle emoglobinurie dei malarici.

Generalmente l'attacco emoglobinurico si protrae per parecchi giorni (4-5 e più), con notevoli oscillazioni.

Non di raro al principio dell'attacco emoglobinurico si trovano parassiti nel sangue, e poi scompaiono; talvolta invece i parassiti nelle fasi febbrigene persistono durante tutto l'attacco nel sangue circolante.

Tra i casi di questa categoria, dev'essere ricordato quello di Baccelli.

P... V..., di 20 anni, ha avuto febbri nel giugno 1891: hanno recidivato più volte. Parecchi accessi verso la metà di novembre: il 21 è preso da febbre con brivido e vomito, cui più tardi si aggiunse diarrea: emette urine di colore sanguigno. Entra all'ospedale, dove furono iniettati 2 gm. di chinina. Il 22 le urine erano nere: nel sangue si trovano poche amebe endoglobulari e leucociti pigmentati. L'emoglobinuria dura il 23, 24, 25, mentre l'esame del sangue è negativo rispetto ai parassiti e si fanno iniezioni endovenose di chinino.

L'infermo guarì dopo il 25. La recidiva della malaria non fu accompagnata da emoglobinuria: questa non tornò neppure con il chinino.

Qui possono rientrare la più parte dei casi di Tomaselli, di Koch, di Plehn e, in genere, delle forme osservate ai tropici.

Talvolta l'esito è letale.

Uno di tali casi fu bene studiato da BASTIANELLI-BIGNAMI.

Uomo di 30 anni. Ha avuto parecchi attacchi di malaria: entra all'ospedale il 26 agosto in istato grave, ha parecchi nuovi accessi e presenta nel sangue parassiti della subentrante. Con il chinino migliora, e rimane apirettico il 29, 30, 31 agosto, 1 e 2 settembre. Il 2 settembre ricompaiono parassiti nel sangue; il 3 ritorna la febbre; il 4, 5 e 6 settembre la febbre aumenta; il 6 si somministrarono prima 1 gm. e poi 1.50 di chinino per iniezione. Compaiono i sintomi d'un grave attacco emoglobinurico. Alle 9 pom. del giorno 7 segue la morte.

L'autopsia mostrò soltanto nel midollo osseo delle ossa lunghe scarsissimi corpi pigmentati: nel resto i segni di malaria spenta di recente.

Milza grossa, color cioccolatte, molle: contiene molti globuli rossi nucleati; molte cellule pigmentate e molti corpi sferici con pigmento rugginoso.

Nel fegato ingrandito, molle, itterico, le cellule contenevano molti granuli emoglobinici, come si suol vedere nelle perniciose, e scarso pigmento nero.

Nei reni, di volume normale, gli epiteli dei tubuli contorti hanno rigonfiamento torbido: molti sono impregnati di granuli emoglobinici: alcuni tubuli contengono cilindri di granuli emoglobinici: i glomeruli molto iperemici, ma non alterati; abbondanti accumuli di Hb e cilindri emoglobinici nella sostanza piramidale.

Per completare i dati di fatto intorno alle emoglobinurie da malaria, vogliamo qui compendiare le più importanti nozioni sull'anatomia patologica.

Stando ai dati anatomo-patologici raccolti tra noi, e dovuti specialmente alla scuola del prof. MARCHIAFAVA, in tutto una mezza dozzina, si scorgono quasi due ordini di lesioni: le une sono prodotte dalla malaria più o meno grave e recente; le altre sono da addebitarsi al fenomeno emoglobinurico sopraggiunto.

Le prime rappresentano l'anatomia patologica della malaria; delle seconde daremo un breve sunto, tenendo conto del sangue, degli organi sanguificatori, del fegato e de' reni.

Nel sangue i parassiti della fase febbrigena sono sempre scarsissimi o mancanti: possono trovarvisi semilune e leucociti pigmentati.

Nel sangue circolante non si vedono globuli rossi con degenerazione emoglobinurica, più facilmente in quello dei visceri. Di frequente si rinvengono ombre di globuli rossi; spesso normoblasti. Per lo più si nota aumento di leucociti (polinucleari).

Il midollo osseo riprende i caratteri di midollo funzionante (rosso): presenta numerosi normoblasti, cellule emoglobiniche e cellule cariche di granuli di colore ocraceo.

La milza non presenta nulla di veramente importante: cellule globulifere più o meno numerose, granulazioni emoglobiniche negli endoteli.

Il fegato è per lo più aumentato di volume, congesto, itterico. V'è melanosi perilobulare. I capillari sanguigni sono dilatati e con endoteli lesi. Le cellule epatiche assottigliate, ripiene di grasso, scomparse, alterazioni regressive talora estese per $^1/_2$-$^1/_3$ del lobulo. In alcuni casi molte delle cellule epatiche contengono pigmento gialliccio o granuli di emoglobina. La cistifellea è sempre piena di bile densa, ma il ristagno entro i vasi biliari ora è scarsissimo, ora molto forte.

I reni di volume normale o di poco aumentati. I glomerali per lo più immuni: sono invece colpiti a preferenza i tubuli contorti, che hanno una necrosi estesa degli epiteli, o soltanto imbibizione con emoglobina o pigmenti biliari. Numerosi cilindri emoglobinici e itterici nei tubuli contorti e nelle anse di Henle. Frammisti ad essi si trovano cilindri epiteliali o di globuli bianchi così numerosi in alcuni punti da costituire una vera essudazione. Si potrebbe parlare quasi di vera nefrite emoglobinurica. Altre volte invece vi è appena rigonfiamento torbido degli epiteli dei tubuli contorti e qualche cellula in degenerazione grassa. Nei casi dove sono meno profonde le lesioni renali sono anche più attenuate negli altri organi.

Noi conosciamo così abbastanza per quali moventi e con quali sintomi e lesioni si appalesi l'emoglobinuria nei malarici.

Per non staccarci dai fatti, passiamo ora a considerare in quali circostanze presentino i malarici questo grave fenomeno.

Il dato etiologico, che da tutti gli autori viene per primo preso in considerazione come di somma importanza, è il *clima*.

L'emoglobinuria è frequentissima ai tropici: è stata detta per ciò la *grande endemia dei tropici*.

I medici che esercitano nei paesi caldi l'hanno definita per il sintoma culminante: *febbre dall'urina nera (Schwarzwasserfieber, blackwater fever, fièvre mélanurique)*; da taluni autori si dette importanza anche alla itterizia, e si è chiamata *fièvre ictéro-hématurique* (ittero-ematurica).

Infierisce con più violenza in Africa, specialmente sulla costa occidentale, nel golfo di Guinea, sulla Costa d'Oro e al Congo: domina sulle coste dell'Oceano indiano, specie alla foce dei fiumi: è stata descritta frequentemente al Brasile e nell'America centrale.

Nei climi temperati è stata descritta nei paesi situati sulla conca del Mediterraneo: più particolarmente in Grecia, nell'Italia meridionale, in Sicilia e Sardegna: nell'Italia centrale ne venne riscontrato qualche caso negli ultimi anni, è rarissima nell'Italia settentrionale.

In conclusione, è comune ai tropici, decresce progressivamente verso le zone temperate.

La sua distribuzione geografica non è regolare; ma appare alquanto *capricciosa*. Non prevale sempre dove la malaria è più grave; per converso non esiste in nessun luogo che sia immune da malaria.

È merito del nostro Rossoni di avere riconosciuto nella *fièvre ictéro-hématurique* l'emoglobinuria dei malarici. Pur tuttavia è così preponderante, enorme, la prevalenza dell'emoglobinuria nei climi caldi che da molti anni, e presso varie scuole, dura la questione se, pur verificandosi a preferenza nei malarici, la *febbre dall'urina nera*, non sia tutt'affatto indipendente dalla malaria.

Lasciando da parte le più vecchie discussioni mi limiterò a considerare, come la più concreta, la teoria sostenuta dagli inglesi, specie dal Sambon, secondo cui la emoglobinuria dei tropici sarebbe una malattia a sè.

I principali argomenti che sostengono tale teoria sono: la differente distribuzione geografica della emoglobinuria e della malaria; l'assenza o la scarsità del parassita della malaria negli emoglobinurici; la sua scomparsa, anche senza chinino, mentre l'emoglobinuria è in accrescimento; la analogia della emoglobinuria con la febbre del Texas; la costanza con cui la forma morbosa mantiene caratteri propri. Alcuni hanno osservato inoltre che, nei luoghi ove regnano la emoglobinuria e la malaria, la massima prevalenza di quest'ultima non coincide nella stagione stessa in cui è prevalente la prima.

Il Sambon dice, di più, che, probabilmente, esiste un parassita speciale per la emoglobinuria. Ritiene sia quello descritto da Plehn e Fisch. Questi autori avrebbero rinvenuto nel sangue un parassita in tutto simile al *Pyrosoma bigeminum* trovato da Smith e Kilburn nella febbre del Texas.

La presenza di questo parassita non ha ricevuto conferma per l'emoglobinuria dell'uomo. Nè più fortuna ebbe il parassita descritto da Yersin. Poichè un parassita speciale non fu rinvenuto, restano a favore della teoria di Sambon solo gli argomenti indiretti. E questi sono facili ad oppugnarsi.

La distribuzione geografica non del tutto uniforme e l'andamento non parallelo tra emoglobinuria e malaria non provano che si tratti di malattie differenti. Anche in Italia l'emoglobinuria sembra più frequente in Sicilia che non, p. es., nella Campagna romana, dove la malaria è forse più diffusa ed intensa: ma tanto in Sicilia quanto nella Campagna romana, l'emoglobinuria è sempre in rapporto con la malaria.

La mancanza o la scomparsa di parassiti malarici nel sangue degli emoglobinurici l'abbiamo riconosciuta frequente per il fatto che in molti il movente è il chinino. Per i casi in cui esso non fu somministrato, la diminuzione o scomparsa di parassiti deve attribuirsi alla distruzione dei globuli rossi parassitiferi nell'accesso emoglobinurico.

Il fatto che l'emoglobinuria cresca, quando pure non si trovino più parassiti nel sangue, anche nei casi in cui non entra il chinino, non meraviglia, quando si riflette che la

dissoluzione del sangue non dipende solo dall'azione dei parassiti, ma dalla virtù tossica loro in un ambiente speciale (vedi appresso), e quando inoltre si pensi che tra la dissoluzione del sangue e la comparsa dell'emoglobinuria può passare qualche ora.

Che malaria ed emoglobinuria non coincidano, ciò si comprende già per le anzi dette ragioni, e sarà del tutto spiegato con la patogenesi dell'emoglobinuria che noi ammettiamo.

Le analogie tra la febbre del Texas dei bovini e la febbre melanurica dell'uomo sono soltanto superficiali o apparenti: nella febbre del Texas l'emoglobinuria compare regolarmente, sistematicamente, ad ogni accesso; nell'uomo il fenomeno compare a sbalzi, irregolarmente, e quando presenta una certa regolarità è legato all'azione d'una sostanza bene determinata, al chinino.

La costanza del quadro morboso non dice affatto che esista un proprio e separato parassita: il quadro si mantiene costante, perchè eguale è il fondamento originario, la dissoluzione dei globuli rossi.

In conclusione, non è dimostrato che la febbre melanurica dei tropici rappresenti una malattia indipendente dalla malaria; le nozioni attuali sull'emoglobinuria dei malarici bastano a farcene comprendere tutta la casuistica. Non potrebbe tuttavia asseverarsi in modo assoluto che tra i casi dei tropici alcuni non possano avere elementi etiologici particolari.

Dopo questa digressione, che quasi direi *pregiudiziale*, veniamo all'esame più intimo delle contingenze in cui più spesso i malarici diventano emoglobinurici.

Da tutti, dicevamo, si dà capitale importanza alla influenza del clima. Questa opinione poggia sul predominio della malattia nelle regioni calde, ma poggia specialmente sul fatto che i casi più impressionanti e più numerosi si sono osservati in Europei che da qualche tempo erano andati ad abitare in climi tropicali. Essi avevano sofferto di infezione malarica. E poichè questo quadro non viene prodotto dalla malaria negli altri climi e anche ai tropici non si verifica che in un certo numero di malarici, si è concluso che il clima rendesse i malarici facili all'emoglobinuria.

Il clima tropicale potrebbe influire con l'elevata temperatura, le brusche variazioni, e col complesso dei fattori meteorologici suoi propri. A queste influenze, più risentite dai soggetti immigrati, si sommano per essi il cangiamento delle abitudini, della vittitazione e spesso gli strapazzi, i dispiaceri, ecc.

L'influenza climatica, comunque intesa, può predisporre l'organismo all'emoglobinuria, non provocarne l'attacco. Infatti questa sindrome morbosa si presenta ben di raro nel primo anno di permanenza nelle regioni tropicali, quando lo stacco del cangiamento di vita deve essere più vivo, ma generalmente si presenta nel secondo e terzo anno. Inoltre è ovvia l'osservazione che l'accesso emoglobinurico compaia quando l'individuo cangia clima, quando, per esempio, un Europeo, ritorna in patria: quando un malarico va dalla pianura in montagna.

È innegabile che condizioni eterogenee di ambiente e di vita a lungo andare nuocciano allo stato generale di nutrizione, ma non debbono agire direttamente sopra un fenomeno specifico ben determinato, *l'emoglobinuria*, se, mentre quelle, per un Europeo, sono costanti quasi dovunque ai tropici, questa si riscontra soltanto in circoscritte sedi. E, dopo allargatasi l'esperienza clinica, si verifica l'emoglobinuria, in queste stesse sedi, con proporzione più o meno alta, anche negli indigeni e negli immigrati d'altre razze che non l'europea.

L'unico e solo elemento riconosciuto costante da tutti gli autori, là dove regna l'emoglobinuria, è l'esistenza della malaria: il fenomeno precursore da tutti riconosciuto necessario, prima che l'accesso emoglobinurico scoppi, è questo: che *siano preceduti parecchi accessi febbrili da malaria*. Con questo coincide l'esperienza clinica che quasi dovunque la più parte dei casi di emoglobinuria si sviluppa sulla fine della stagione epidemica malarica.

Anche per questa via si dimostra la somma importanza dell'infezione malarica nella genesi di tali emoglobinurie; che l'influenza del clima per sè non sia indispensabile veniva del resto, *a priori*, dimostrato dall'esistenza di emoglobinuria anche nelle zone temperate. Le condizioni di clima e di ambiente possono essere cause adiuvanti in taluni individui.

Per spiegare come i malarici in certe regioni incontrino a preferenza l'emoglobinuria,

PLEHN dà importanza al modo come la malaria agisce sull'organismo: quando a lungo, ininterrottamente, lo colpisce, determina più facilmente l'emoglobinuria che non là dove lascia dei mesi di tregua. L'osservazione di PLEHN può avere valore ed importanza per molti casi. Però quest'azione persistente, permanente, della malaria la troviamo in un limitato numero di storie di emoglobinurici.

Potrebbe inoltre supporsi che ivi il parassita modificasse le sue proprietà: noi vediamo non di raro in una località dominare forme di perniciose che fra loro assai somigliano nel quadro clinico. Ma neppure quest'ipotesi, alquanto arrischiata, mi par necessaria: a me pare invece, come cercherò dimostrare, che si possa intendere abbastanza bene il fenomeno, tenendo conto degli effetti spesso combinati della malaria e del chinino.

In intimo rapporto con la questione del clima è la questione della razza. Incidentalmente, ho pur ora accennato al fatto fondamentale che gli Europei entro i tre anni di permanenza ai tropici vanno spesso soggetti all'emoglobinuria.

Parve a principio che eglino solo, almeno a preferenza, soffrissero d'emoglobinuria: le osservazioni più recenti mostrano che non mancano casi fra gli indigeni e che ne abbondano anche fra gli immigrati che arrivano, nei paesi dominati dall'emoglobinuria, da regioni immuni.

Senza volere anticipare spiegazioni, siami lecito osservare subito che l'emoglobinuria si comporterebbe come la malaria, e che se gli Europei sono più danneggioti per la differenza del clima fanno anche uso più largo di chinino.

Con ciò la ragione della razza verrebbe a perdere alquanto della singolarità sua. Essa rimane sempre un coefficiente di gran valore, poichè, come vedremo or ora, l'emoglobinuria sembra, in condizioni analoghe, predominante in certe famiglie. Alla razza rimane una certa importanza poichè essa può considerarsi come l'aggruppamento di molte famiglie.

È stato ancora il TOMASELLI il primo a notare che la emoglobinuria domina in certe famiglie. Più la casuistica si arricchisce più si conferma la bontà dell'osservazione dell'accurato clinico di Catania. PACE, LUZZATTO, DE BLASI, BINDI, KANELLIS, VERNAZZA hanno pubblicato casi dimostrativi.

La predisposizione ereditaria è uno degli elementi più importanti per spiegare perchè di tanti individui che si trovano in condizioni presso che identiche, solo un certo numero vadano incontro alla sindrome emoglobinurica.

Eredità a parte, tutti gli autori, e significantèmente BACCELLI, di fronte al fatto che soltanto un certo numero di malarici offre un tal sintoma pericoloso, insistono con giusto motivo sulla peculiare predisposizione (idiosincrasia) di tali individui.

Da taluno è stata data speciale importanza al sesso e all'età; ma i dati di fatto non la confermano.

I fatti finora raccolti possono brevemente riassumersi così:

Fra i malarici, che hanno preso l'infezione nei paesi caldi, alcuni, specialmente se non sono indigeni o se appartengono a famiglie predisposte, possono presentare emoglobinuria, o in modo apparentemente spontaneo, o sotto l'azione della malaria o dietro l'uso del chinino, o per ambedue queste ultime influenze.

Nelle zone temperate, il numero degli emoglobinici è assai piccolo.

Non ho bisogno di far risaltare che dall'esame delle contingenze, in cui *certi malarici* vanno incontro all'emoglobinuria, esse sono risultate di importanza subordinata. Abbiamo visto, in sostanza:

1° che importanza fondamentale spetta *al soggetto malarico*;

2° che il clima, se ha influenza sullo stato generale di nutrizione, poca o punta ne ha sul fenomeno speciale « emoglobinuria »;

3° che la razza può influire, sia predisponendo alla malaria (*influenza indiretta*), sia predisponendo all'emoglobinuria (*influenza diretta*);

4° che quest'influenza diretta è dimostrata ancora dalla prevalenza del fenomeno in certe famiglie;

5° che nell'emoglobinuria, una parte spetta alla *disposizione individuale.*

Se nella genesi della emoglobinuria importanza fondamentale spetta al *soggetto malarico*, per penetrare bene il fenomeno e per arrivare a qualche deduzione pratica, è necessario di cercare di conoscere: *quali dei malarici e per quali motivi presentino l'emoglobinuria.*

I malarici si differenziano da tutti gli altri individui per due dati significanti:

1° per essere sottoposti *ripetutamente* ai danni dell' infezione;

2° per fare uso *più o meno largo* e *prolungato* del chinino.

Come ognun vede, sono le cause spesso provocatrici dell'accesso emoglobinurico, quelle stesse che esercitano un'influenza preparatoria. Noi quindi dovremo qui studiare l' infezione malarica ed il chinino, sotto il duplice aspetto di cause predisponenti e di cause determinanti.

Cominciamo dalla malaria.

Dell' importanza della infezione malarica in sè, e di talune modalità sue, abbiamo trattato già. Ci rimane a considerare più direttamente com'essa entri in azione nella genesi dell'emoglobinuria.

Considerandola sotto l'aspetto di fattore predisponente, si può dire che l' infezione per lo più ha già dato parecchi attacchi; più a lungo e con più frequenza si ripete, meglio favorisce l'emoglobinuria: ai tropici, in genere, non arriva ai tre anni di durata, senza provocare l'emoglobinuria. Quando determina profonda cachessia, non dà più l'emoglobinuria.

Tra le varietà di malaria, la terzana subentrante con le forme derivate, si trova più costantemente nei precedenti degli infermi: non mancano, d'altronde, casi, in cui si trovano le varietà più miti (terzana comune, quartana).

L'accesso febbrile da malaria può determinare l'emoglobinuria. L'esperienza clinica generale è concorde in ciò, che l'emoglobinuria viene non di rado per cambiamento di clima o di elevazione barometrica, per bruschi mutamenti di temperatura, per raffreddamenti, per gravi patemi d'animo. Tutte queste sono ordinarie cagioni di recidive nei malarici.

L'esame del sangue ha confermato questi fatti: all' inizio dell'accesso emoglobinurico, non raramente si sono riscontrati i parassiti nelle fasi febbrigene. Il reperto è tanto più spesso negativo, quanto più in ritardo si esamina il sangue: nondimeno esistono casi in cui i parassiti compiono il loro ciclo nel percorso dell'accesso emoglobinurico.

La febbre è per lo più dipendente dalla varietà della terzana subentrante; in non pochi casi dipende dalla terzana comune, e in qualche caso financo dalla quartana.

Se da questi fatti vogliamo assurgere a interpretare il meccanismo d'azione della infezione malarica, troviamo molti argomenti che sembrano rendere facile il nostro compito.

È ben noto ch'essa colpisce direttamente il sangue e che altera profondamente il midollo osseo, la milza e il fegato. La malaria provoca, dice Murri, a preferenza lesioni negli organi *in stretta attinenza con l'emoglobina*. Oltre a ciò essa determina sempre disturbi funzionali e non di rado anche lesioni riconoscibili nel rene.

Le condizioni morbose, qui, in poche linee, riassunte, lasciano con facilità arguire come i malarici siano disposti all'emoglobinuria. Considerando ch'esse sono peculiari per questa infezione, si può anche vagamente intendere come l'emoglobinuria sia assai più frequente che nelle altre infezioni.

Nè più difficile è comprendere come la malaria possa fungere da agente determinante dell'attacco emoglobinurico. Infatti Baccelli, fin dal 1892, ha insegnato che nell'accesso febbrile, mentre i parassiti nati dalla sporulazione (schizogenesi), attaccano nuovi globuli rossi, un'altra parte di globuli rossi abbandona l'emoglobina per sostanze tossiche che nella sporulazione stessa sono originate. È quest'azione tossica che interviene nella genesi dell'emoglobinuria.

Le emazie si alterano inoltre per produzione di autoemolisine. Esse originano dalla scomposizione delle emazie che, avendo ospitato i parassiti, si sono alterate e sono divenute come estranee all'organismo: distruggendosi, nella schizogenesi, producono nel sangue l'effetto di iniezioni di emazie di altra specie animale.

Oltre questi coefficenti, che agirebbero alterando le emazie, nell'accesso febbrile da malaria si trovano parecchi fenomeni cui attribuire importantissima azione nello scoppio

dell'emoglobinuria. Basterà qui accennarli: l'alterazione acuta degli organi sanguificatori, quindi del fegato ed anche del rene, ma specialmente quegli intensi disturbi vasomotori che rappresentano una delle sue note più caratteristiche.

Essendo in grado di apprezzare come la malaria dia luogo all'emoglobinuria, fermiamoci ora un momento ad esaminare i casi in cui essa interviene isolatamente (categoria *b*).

In genere l'emoglobinuria decorre con accessi intermittenti e non molto gravi: le reazioni dell'emoglobina sono nette nelle urine, ma v'è poca itterizia; l'anemia si vien facendo spiccata, ma non sempre si presentano sintomi pericolosi. BIGNAMI ha seguito per parecchi accessi il caso da noi riportato, e l'ha visto guarire senza somministrare chinino.

In qualche raro caso la malaria sembra diventare grave e pericolosa a causa dell'emoglobinuria. Però l'aggravamento è lento, progressivo. Il caso ROSSONI è l'unico ch'io conosca nella casuistica; ma è così esatto, limpido, esplicito che vale quanto una serie di osservazioni simili.

Alcuni clinici hanno designato tali accessi emoglobinurici gravi tra le *perniciose*.

Poichè qui v'è un fenomeno preparato da lunga mano dall'infezione malarica, e provocato ora da essa in maniera incidentale, piuttosto in modo tossico che non infettivo, non ci pare che la collocazione tra le perniciose sia esatta. A me non pare che la vera emoglobinuria debba mai considerarsi quale una manifestazione diretta dell'infezione malarica.

Ma a cui paressero sottigliezze coteste — e mostrerò che non sono — e sembrasse preferibile la qualifica di *perniciose* a questi casi, nei quali sotto l'azione della malaria insorge un fenomeno così imponente e pericoloso come la dissoluzione dei globuli rossi, non s'avrebbe troppo a ridire dal punto di vista della patologia. In sostanza, si tratta di manifestazioni da malaria che riescono pericolose per la vita e possono migliorare e guarire sotto l'azione di chinino.

Ma questa logica, elementare, concezione potrebbe talvolta portare a cure inadeguate, poichè chi trattasse casi simili semplicemente come *perniciose* cioè senz'altro con forti dosi di chinino correrebbe il rischio di imbattersi in individui in cui così l'emoglobinuria aumenti (*categoria* d).

Derivano da tali fatti e considerazioni dei punti di vista clinici assai importanti:

1° che la malaria dà soddisfacente spiegazione del come possa predisporre all'emoglobinuria;

2° che per meccanismo tossico (diretto o indiretto) può provocare lo scoppio dell'attacco emoglobinurico;

3° che l'emoglobinuria da malaria (*categoria* b) tiene un decorso intermittente e non assume o assume gradualmente gravità pericolosa. In tal caso può curarsi col chinino.

Ma l'essenza del processo ci sfugge ancora. Infatti ogni malarico subisce profonde alterazioni per la infezione che si ripete per un certo numero d'accessi: ma perchè solo in certi climi, in certe razze o famiglie, più precisamente in certi individui, si determina l'emoglobinuria? Ecco il punto della questione, davanti a cui non rispondono che ipotesi, e su cui vogliamo ancora sorvolare.

Veniamo al chinino.

La letteratura medica registra che parecchie sostanze chimicamente non molto dissimili dal chinino hanno provocato in qualche soggetto emoglobinuria.

Il chinino dalla esperienza clinica degli ultimi anni si è spesso dimostrato causa di emoglobinuria. Ad eccezione di un caso molto esattamente riferito da BELTRAMI e FERRERO, in cui il chinino avrebbe determinato emoglobinuria in un tifoso, le numerose emoglobinurie da chinino descritte si sono riscontrate in malarici. In genere dunque il chinino non parrebbe sufficiente a generare per sè emoglobinuria: avrebbe bisogno di agire in individuo non più del tutto sano.

Pur restando da spiegarsene il meccanismo, la proprietà del chinino di determinare l'emoglobinurla in certi soggetti, quasi sempre malarici, è indiscutibile.

Dopo quanto siamo venuti or ora esponendo sulle modificazioni che i ripetuti accessi

malarici recano nell'organismo umano, potrebbe parere ovvio senz'altro ammettere che in queste circostanze l'emoglobinuria abbia nel chinino la causa determinante, ma la causa predisponente nell'infezione malarica.

Che in questo abituale e semplice modo vada inteso il fenomeno in discorso, io sono tentato a mettere in dubbio. Ritengo non possa negarsi che il chinino partecipi anche nel creare la predisposizione. A ciò mi inducono principalmente due ordini di fatti:

1. È riconosciuto da tutti che l'emoglobinuria è *malattia di recente introduzione*.

Nei nostri diligentissimi scrittori di malaria (Torti, Puccinotti, ecc.) non viene ricordata. Qualche caso avrebbe potuto andar confuso con la subcontinua biliosa, altri con la nefrite acuta dei malarici, altri perfino con la febbre gialla (specie ai tropici). Ma i casi sono così numerosi in alcuni luoghi e si presentano non di rado in modo così tipico, impressionante, grave, che difficilmente sarebbero sfuggiti all'osservazione di medici diligenti. Ed anche ammessa una tale possibilità, resta pur sempre incontestabile che i medici esercenti nell'Africa trovino enormemente aumentato il numero degli emoglobinurici, negli ultimi anni.

In India, dove esercitano dei medici provetti nella patologia dei paesi caldi, i primi casi sono stati descritti negli ultimi anni e il loro numero va crescendo.

Lo stesso fenomeno dell'incremento del numero dei casi di emoglobinuria si manifesta spiccatissimo anche in Italia.

L'emoglobinuria non si trova descritta nei malarici in una regione prima che il chinino vi fosse largamente usato. Essa non di rado insorge dopo dosi di pochi centigrammi (10, 15, 25) di chinino: quali si sono sempre usate anche dai medici più timidi. Non si può quindi neanche imputarne la mancanza, nei tempi andati, all'uso di dosi relativamonte piccole di chinino.

2. Noi oggi vediamo l'emoglobinuria sopravvenire ai primi accessi di malattia in soggetti che hanno fatta una lunga profilassi con il chinino. Una serie di casi dimostrativi è stata recentemente pubblicata da Koch e suoi scolari, Kleine, Ruge e Schlayer. La scuola di Koch mette anche in rapporto la frequenza dell'emoglobinuria con il metodo con cui si è eseguita la profilassi chininica: il chinino usato con intervalli e dosi che non impedisce in modo assoluto lo sviluppo dei parassiti malarici darebbe con una certa frequenza luogo alla febbre emoglobinurica. Comunque sia, sta il fatto che negli individui sottoposti a profilassi col chinino, l'emoglobinuria comparisce talvolta in modo precoce.

Vediamo nei nostri ospedali accrescersi ogni anno più la casuistica dell'emoglobinuria. Fra le ragioni vere e potissime del predominio, nei climi caldi e presso le immigrate popolazioni europee, di questa sindrome morbosa, non potrebbe invocarsi l'abuso del chinino che indiscutibilmente esse fanno?

Nei paesi malarici il chinino notoriamente viene consumato senza discernimento e senza misura, ingozzato in cartine non dosate; spesso, malgrado il suo amertume, ingerito direttamente in grossi bocconi.

Briquet aveva notato che il chinino produce gravi alterazioni nella crasi sanguigna. Le vecchie ricerche di Briquet, eseguite con metodi imperfetti, hanno forse esagerato tali danni. Dagli studi più recenti, con esperienze variamente dirette, è provato che il chinino disturba le funzioni dell'emoglobina. Delle ricerche farmacologiche accennerò solo che si è riusciti, con iniezioni intravenose in animali con resistenza molto diminuita, a provocare una vera emoglobinuria (Pouchet). È poi notoria l'azione diretta del chinino sul protoplasma scoperta e illustrata da Binz.

Nella casuistica clinica sono noti i disturbi vasomotori e le manifestazioni emorragiche indotte dal chinino in alcuni individui, le intolleranze per il farmaco non di rado rinvenute in parecchi membri di una famiglia. Non fa quindi meraviglia che qui e là qualche pratico oculato (il Provenzano ed altri) abbiano messo in conto del chinino l'emoglobinuria così come altri fenomeni che dietro l'uso di esso presentano i malarici. Ma spetta senz'altro al Tomaselli di avere riconosciuto il chinino, come causa determinante dell'emoglobinuria. Quest'idea ha acquistato sempre più credito: da Tomaselli che riconosceva il chinino causa frequente dell'emoglobinuria, si è arrivati a Koch e seguaci che lo ritengono causa abituale.

Koch si spinge fino ad affermare che l'emoglobinuria ai tropici è quasi sempre, se non sempre, provocata dal chinino. Per negare l'influenza della malaria, mostra anzitutto il comportamento diverso della malaria e della febbre del Texas che dà, come è noto, la emoglobinuria. Nella febbre del Texas, osserva l'A. tedesco, l'emoglobinuria è manifestazione costante e l'intensità di essa è proporzionale al numero dei parassiti nel sangue; invece nella malaria l'emoglobinuria è manifestazione abbastanza rara ed è indipendente dal numero e anche dalla specie del parassita in atto.

Questi argomenti potrebbero avere un certo valore contro chi volesse senz'altro considerare l'emoglobinuria quale un'ordinaria esplicazione della malaria: sono armi spuntate contro chi, come noi, sostiene che l'emoglobinuria è una manifestazione contingente, accidentale, che sorge nei malarici che si trovino in peculiari (e non bene note) condizioni.

Koch, per negare l'influenza della malaria, allega che nell'emoglobinuria il fenomeno è sproporzionato al numero dei parassiti. La sproporzione tra numero di parassiti circolanti e sintomi morbosi è abbastanza frequente nella malaria: nell'emoglobinuria il fenomeno potrebbe trovare spiegazione nel fatto descritto da parecchi osservatori che qui avrebbe luogo una vera ecatombe di globuli rossi parassitiferi. I parassiti scomparirebbero con la emazia che li alberga. La distruzione parassitaria è talvolta così estesa che ha fatto dire l'emoglobinuria guarisca la malaria.

A sostegno della sua opinione Koch invoca che gli accessi da malaria recidivano facilmente; mentre di raro o dopo lunghissimo tempo recidivano gli attacchi emoglobinurici. Questa mancanza o ritardo nella recidiva non dice nulla: a riprodurre gli attacchi emoglobinurici, come vedremo, concorrono circostanze complesse e in parte ignote.

Koch ancora riporta, a favore della sua teoria, le differenze sintomatologiche tra l'accesso malarico e quello emoglobinurico. Le differenze esistono realmente, ma ciò nulla prova circa l'agente provocatore dell'attacco; il parossismo emoglobinurico, comunque sollevatosi, per il chinino come per il freddo o per altre cause, dà esso al quadro clinico la sua impronta.

Nessuno degli argomenti del Koch convince quindi che l'emoglobinuria nei malarici dipenda sempre da chinino. Abbiamo tralasciato di riferire un'altra obbiezione, che il Koch stesso si fa e che oppugna vittoriosamente. Se, ei dice, la febbre emoglobinurica fosse un avvelenamento da chinino, dovrebbe peggiorare, quando si continui a propinare questa sostanza: invece il chinino, anche somministrato a dosi alte, non continua nel più de' casi a produrre emoglobinuria; anzi i medici hanno *curato* queste forme con i chinacei senza perdere sempre i propri ammalati. A tale obbiezione Koch risponde che non tutti i globuli rossi acquistano ad un tempo le disposizioni a perdere comunque la loro emoglobina, cioè a diventare facilmente intaccabili quando vengono a trovarsi in un ambiente chininizzato; invece solo una parte delle emazie va in distruzione, non sa se le più giovani o le più vecchie.

Discussioni a parte, il fatto è che in alcune emoglobinurie il chinino è davvero tossico generando effetti dannosi tanto più gravi quanto maggiore è la dose, e che in altre emoglobinurie non agisce più oltre certi limiti. Nelle une la tossicità del chinino, ammessa da Koch, è provata; nelle altre è pur vero che il chinino è tossico, ma la sua tossicità non si esplica se non in un ambiente, in un momento dato. È troppo semplice (Murri l'ha provato) affermare, come pretende fare Koch, che l'intolleranza al chinino risieda nei globuli. È meglio dire: che nel sangue, sotto l'influenza del chinino, l'emoglobina si stacca dai globuli rossi.

L'ipotesi di Koch che ogni emoglobinuria nei malarici abbia come causa immediata il chinino è eccessiva.

Gli argomenti da lui addotti confortano il parere che essa non dipenda direttamente dall'infezione, ma non escludono che ne sia una successione morbosa: giustificano che, come aveva affermato anche Baccelli, la causa determinante sia un'*intossicazione*. Questa intossicazione, l'esperienza clinica ce l'ha dimostrato in modo indiscutibile, è rappresentata ora dal chinino, ora dalla malaria.

Se però l'opinione assoluta di Koch è eccessiva, bisogna riconoscere che con quanto

maggiore scrupolo e studio di particolari si sono osservati e pubblicati i singoli casi, con tanto maggiore frequenza e chiarezza è risaltata l'influenza del chinino.

Nè l'azione dannosa del chinino per il sangue dei malarici va intesa in modo generico. Stando all'esperienza clinica, esso è per alcuni malarici un tossico vero e proprio del sangue. Pochi centigrammi di tal farmaco dati nel periodo dell'infezione o pur senza ragione terapeutica, riproducono il parossismo emoglobinurico con precisione e con costanza.

Chi ha larga pratica di malaria ed ha abitudine alle dosi di grammi 1.5-2, talvolta di grammi 3-4 e come usavano anni sono i tedeschi di grammi 6-8 *pro die*, ha l'impressione di assistere quasi ad una fantasmagoria, quando osserva o legge che dosi di 10-15 centigrammi provocano un treno fenomenico così imponente come un completo attacco emoglobinurico. Fino a che la chinina si somministra a piccole dosi, il danno resta nei limiti d'un accesso più o meno intenso, ma transitorio. Dosi elevate possono produrre, ed hanno in realtà prodotto, la morte. Basti dire che dosi elevate sono, in tali frangenti, anche quelle di 50 centigrammi. Quando l'intolleranza per il chinino è così accentuata, è costante a ogni propinazione del farmaco, è permanente per un periodo più o meno lungo della vita. Si mantiene elevata, se per l'azione ripetuta del chinino gli accessi sono frequenti, e se persiste l'influenza della malaria. Dalla esperienza clinica appare che, sottraendo il soggetto a tali influenze deleterie, venga a diminuire a poco a poco anche l'intolleranza per il chinino.

Com'è evidente, con tali considerazioni non ho fatto che illustrare la *categoria* e, cioè la vera *emoglobinuria da chinino.*

Ora che abbiamo cercato d'intendere sia l'emoglobinuria da malaria, sia l'emoglobinuria da chinino, siamo forse in grado di abbordare lo studio dei casi più complessi (*categoria* d), in cui l'emoglobinuria, in certi soggetti, compare quando si somministra il chinino per curare un accesso febbrile in evoluzione.

I parassiti generatori, talora rapidamente scompaiono, talora si riducono assai in numero. Come abbiamo già detto, qualche ora dopo la somministrazione del chinino, compare un brivido sconquassante e prolungato, la temperatura si innalza a 39.5-40° C e più, perde il carattere intermittente e si mantiene alta per 3-4 ed anche 5-6 giorni con sintomi imponenti e pericolosi.

Da molti si è considerata anche questa sindrome come una *perniciosa.*

La designazione a primo acchito appare giusta; avremmo infatti un'infezione da malaria con un sintoma che mette in pericolo la vita (*perniciosa comitata*).

Il malarico è minacciato nella vita dall'emoglobinuria: è una *perniciosa emoglobinurica.*

Ma una serie di fatti, quali la relativa mitezza dell'infezione prima dell'attacco, una certa indipendenza tra il fenomeno emoglobinurico e l'evoluzione dei parassiti, la scarsezza assoluta dei parassiti, non solo, in vita nel sangue circolante, ma anche post-obitum all'esame istologico, ci spingono a ritenere piuttosto che qui si tratti di un soggetto con una predisposizione emoglobinurica, la quale si è estrinsecata in occasione dell'accesso febbrile e con l'intervento del chinino. Se abbiamo ritenuta poco adatta la qualifica di *perniciosa* all'emoglobinuria da malaria, tanto meno possiamo ammetterla per questo gruppo, dove entra in azione un nuovo fattore oltre la malaria.

Non cadde in errore Baccelli. Nella sua geniale intuizione clinica e nella felicità della frase, davanti al suo caso clinico parlava di *stato pernicioso*; *sentiva* che il complesso sintomatico che attirava la sua attenzione andava distinto dalle vere perniciose. In queste, direi, è l'infezione malarica intensa che, localizzandosi, attesta della minorata resistenza di un organo; nel caso che consideriamo è invece la vulnerabilità di un organo o di un tessuto che rende *perniciosa* una malaria anche mite. La *perniciosa* emoglobinurica quindi, sarebbe, se mi è permesso così esprimermi, una *perniciosa a rovescio.*

Non avrei insistito su cotali distinzioni, apparentemente bizantine, se non avessero una grave importanza in clinica e non influenzassero direttamente la terapia.

E di vero l'attacco malarico diventa improvvisamente e inopinatamente pericoloso soltanto dopo la somministrazione del chinino; il chinino ulteriormente somministrato ha ef-

fetti vari, ma non esattamente definibili, poichè la febbre e l'emoglobinuria si prolungano, con o senza rimedi, più giorni.

Il soggetto può morire, nell'accesso, con sintomi di una profonda intossicazione, o per emboli; o, consecutivamente, per nefrite. Può guarire o che prenda chinino, o che subisca soltanto cure sintomatiche. La sindrome non si presenta, nè se si propina chinino in qualunque dose, nè se ritorna la febbre malarica, si curi o no col chinino; può ricomparire senza che si possa prevedere quando, se si ripetono le febbri e l'abituale uso del chinino.

Se ci domandiamo da che muove lo scoppio dell'emoglobinuria, è facile rispondere che *dipende da ambedue le cause*, nessuna delle due valendo, da sola, a ripristinare il fenomeno. Ma lo studio intimo del modo di comportarsi dei due coefficienti ci permette forse di comprendere in qual modo ciascun d'essi intervenga.

Il TOMASELLI aveva già fatta l'osservazione che l'emoglobinuria da chinino era indipendente dalla dose. Da quanto precedentemente abbiamo detto intorno alla vera e propria emoglobinuria da chinino (categoria *c*), risulterebbe erroneo e perfino pericolosissimo accettare l'opinione del clinico di Catania. Ma, come altre affermazioni sue, anche strane in apparenza, deriva questa da ponderata e sicura osservazione clinica ed è quindi indiscutibile. Per il gruppo di casi che stiamo esaminando la emoglobinuria può considerarsi indipendente dalla dose.

La sogliono provocare intensa e minacciosa le comuni dosi terapeutiche di 1-2 gr.

Allora la febbre incalza per 3-5 giorni con imponenti fenomeni generali, con ittero intenso, con emoglobinuria spiccata e con gravi lesioni renali; i parassiti per lo più scompaiono presto o si riducono immediatamente a minime proporzioni; il chinino che si continui a somministrare talora pare peggiori le condizioni, talora pare senza effetto sulla sindrome.

Ad attacco scomparso, il chinino non suolsi dimostrare dannoso.

Il quadro morboso *insorge inopinatamente con quantità variabili di chinino*; una volta inaugurato rende impossibile più precisare perchè si modifichi. Vantano successi e lamentano decessi sia chi continua a usare il chinino largamente, sia chi del tutto lo abolisce dopo l'attacco.

È quindi difficile, per non dire impossibile, stabilire quale dose di chinino, in quel soggetto, in quel periodo dell'infezione, in quel momento dell'accesso febbrile, era necessaria per provocare l'emoglobinuria; e, ciò che ad un dipresso si eguaglia, se la dose somministrata è stata capace di provocare tutto il danno possibile in quel momento, o se è stata insufficiente e nuovi danni sarebbero possibili con dosi più forti o successive.

È forse asseverare più di quanto i fatti non consentono ripetere senz'altro la frase di TOMASELLI che gli *effetti del chinino sono indipendenti dalla dose del chinino*; si può per altro affermare *che sono per gran parte sproporzionati alla dose.*

Gli effetti del farmaco derivano qui infatti specialmente dall'ambiente in cui agisce. In un momento critico ch'è in rapporto con le fasi febbrili del parassita (forse con la carica tossica dell'accesso) si crea un ambiente, diciam così, *demoglobinizzabile*, in cui il chinino assai facilmente dà luogo all'emoglobinuria. Trascorso l'accesso, o per l'influenza del farmaco stesso, o per la morte dei parassiti o per ragioni a noi ignote, questa disposizione dilegua del tutto; il chinino si comporta come in qualsiasi malarico.

Tutt'al più questo malarico conserva la tendenza a ripristinare, a scadenza indeterminata, un *tal momento critico demoglobinizzabile.*

Cotalchè qui l'emoglobinuria evidentemente è provocata dal chinino; ma origina dallo accesso febbrile (più precisamente, dalla schizogenesi del ciclo asessuale) la temporanea intolleranza per il farmaco.

Si potrebbe chiamare, questa, *emoglobinuria transitoria da chinina.*

Abbiamo così studiato la patogenesi dell'emoglobinuria, a seconda ch'era sollevata:

1° da un accesso febbrile da malaria;

2° dalla somministrazione del chinino;

3° dall'azione di ambedue i coefficienti.

Rimane a dire ancora della categoria di casi *a,* in cui l'emoglobinuria si stabilisce in modo apparentemente spontaneo.

Già nell'esame delle altre categorie abbiamo messo in evidenza che le cause predisponenti avevano notevole preponderanza nella genesi dell'emoglobinuria. Questo fatto riceve piena conferma e suffragio nei pochi casi di questo gruppo. Nell'esempio più dimostrativo, l'unico fatto concomitante che si riuscì nella clinica di MURRI a rilevare, furono miti disturbi gastrointestinali.

Se non fosse arrischiato avanzare ipotesi nuove su malati non visti (tanto più quando sono studiati con la diligenza e l' acume del MURRI) si potrebbe pensare che non bastino gli argomenti addotti per escludere con sicurezza che poche forme parassitarie (così poche da sfuggire facilmente ad esami diligenti e ripetuti) abbiano provocato l'accesso febbrile e sieno subito, immediatamente, scomparse con i globuli parassitiferi, non appena s'è iniziato nel sangue l'accesso emoglobinurico. E in favore dell'ipotesi stessa che si sia potuto trattare di malaria valga anche il fatto notorio che in vecchi malarici qualche accesso febbrile può verificarsi senza che si rinvengano parassiti in circolo, forse per schizogenesi che si compiono in organi interni.

Mitissima febbre, *mitissima intossicazione malarica,* mi si permetta ormai di esprimermi così, può, in soggetto squisitamente predisposto, sviluppare l'emoglobinuria.

È inoltre notevole che l'istessa malata si offerse ancora come l'esempio più tipico dell'emoglobinuria da chinino.

I disturbi intestinali potrebbero essere il fatto concomitante l'accesso emoglobinurico: non perciò sono di necessità la causa di tale accesso. E MURRI, infatti, non fa in proposito, che una timida ipotesi.

Sentendo l'obbligo di attenermi solo a' fatti dimostrati (tanto più rigorosamente attenermivi quanto più severo e scrupoloso è l'osservatore) ho mantenuto la categoria *a* per il caso di MURRI. Ma certo bisognerà essere rigorosi prima di accodare ad esso altri casi.

Se qui si riconoscesse l'influenza della malaria si vedrebbe l'emoglobinuria dei malarici oscillare, per le cagioni predisponenti come per il movente immediato, *oscillare tra malaria e chinino.* E ciò ne costituirebbe bene uno dei caratteri fondamentali.

Con tali considerazioni acquista importanza sempre maggiore il fatto, più volte constatato che alcuni malarici risentono sinistramente (con l'emoglobinuria) i danni diretti del chinino e quelli della infezione malarica, e che sono quindi esposti a gravissimi pericoli, specialmente quando soffrano di febbre malarica e siano curati col chinino. In essi la predisposizione avrebbe raggiunto il massimo della sensibilità.

Non costituiscono un gruppo nuovo, ma rappresentano i casi, ove il medico incontra la maggiore difficoltà e responsabilità.

Se, dopo questa disamina delle condizioni patogeniche dell'emoglobinuria, cerchiamo di coglierne la sintesi rigorosa ci appare che, in genere, il fenomeno è sempre sproporzionatamente grande di fronte alla mitezza delle cause provocatrici e che deve trovare la sua base nello stato del soggetto, nella predisposizione che a mano a mano si è venuta elaborando.

È torto comune a quasi tutti gli scrittori — pochi italiani eccettuati — dell' emoglobinuria dei malarici di avere sacrificato ogni sforzo, ogni studio, alle cause determinanti.

Si sono così scissi in due grandi partiti a seconda che ne mettevano la causa:

1° nella malaria (francesi e molti inglesi);

2° nel chinino (tedeschi e qualche inglese).

La più parte degli italiani ammettono le due possibilità.

Invece in tutte le emoglobinurie cliniche, il fattore predisposizione predomina in modo assoluto (emoglobinuria da freddo nei sifilitici, ecc.).

Due domande ci si affacciano quindi immantinente:

1° in che consiste questa predisposizione?

2° da che deriva essa?

Probabilmente, se sapessimo rispondere in modo preciso e completo ad uno di questi

quesiti, saremmo sulla strada per risolvere anche l'altro. Invece a tali punti interrogativi siamo in grado di far seguire solo ipotesi.

Da che deriva la predisposizione? Abbiamo visto che tanto nei danni dell' infezione malarica, quanto nell'azione del chinino, si potrebbero trovare ragioni per comprenderla. Ma perchè poi la troviamo in un numero fortunatamente limitato di soggetti?

Il fatto che l'emoglobinuria non si verifica nei defedati, nei cachettici da malaria: il fatto che il numero dei casi di emoglobinuria è assai esiguo di contro al numero dei malarici (è anche sproporzionato di contro al numero dei malarici che usano largamente chinino?) mi spingono a dare, più che non si soglia, valore come ragion predisponente al chinino.

Il fatto poi che il chinino modifica la nutrizione del soggetto, ma più specialmente che ha spiccata, *specifica*, influenza sull'infezione malarica e che sotto la reciproca influenza dei due fattori, può originare, nello stesso modo che si ovvia alla cachessia, uno stato peculiare della crasi sanguigna; questo fatto e la mancante necessità di dovere escludere totalmente l'uno per ammettere l'altro coefficiente, mi portano ad una nuova ipotesi circa la genesi delle emoglobinurie dei malarici.

Io suppongo che *l'emoglobinuria si prepari nei processi d'immunizzazione contro la malaria.* Che una relativa immunità si debba ammettere nei malarici mi pare averlo chiaramente dimostrato (vedi la CLINICA DELLA MALARIA nel TRATTATO ITALIANO DI PATOLOGIA MEDICA DI MARAGLIANO).

Nello sforzo d'immunizzazione, cui deve sopportare ogni organismo che abbia già subìto parecchi accessi, si altererebbero le resistenze del sangue (vedi appresso: *come*). *Poichè l'organismo umano lotta contro l'infezione malarica, soprattutto con l'aiuto del chinino, si comprende l'importanza di questo farmaco nella patogenesi dell'albuminuria. Esso vi contribuisce quando è somministrato, sia nella cura, sia nella profilassi.* Che la emoglobinuria compaia soltanto dopo che la malaria ha più o meno a lungo bersagliato l'organismo, parrà ovvio quando si ricordi che *con il protrarsi dell'infezione si modifica la resistenza dei globuli rossi.* La perdita di essi è in genere assai maggiore ai primi accessi di malaria che non nei successivi, forse perchè acquistano un'*immunità* di fronte alle cause deglobulizzanti che svolgonsi nel corso d'un accesso febbrile.

Nella complessità dei fenomeni, per cui l'organismo tende all'immunizzazione, non sembrano strani, nè il prèdominio del fenomeno, in alcune condizioni d'ambiente o individuali, nè la varia immanenza di esso in un dato soggetto.

Si alterano, si esauriscono, proprio quelle energie che già più o meno a lungo e duramente si sono esercitate nell'organismo, cioè quelle che risentono l'influenza della infezione malarica stessa e del suo rimedio specifico.

Ho chiamato quest'ipotesi *nuova* e *mia*. Per quell'obbiettività che deve governare i giudizi di ogni medico coscienzioso, devo aggiungere ch'essa rampolla spontanea dalle nozioni che noi possediamo oggi sull'immunizzazione. Più ho studiato l'infezione malarica, più mi sono convinto e persuaso delle affinità che conserva con le altre infezioni.

Devo soggiungere che, senza insistervi, e senza addarsene quasi, di volo e per incidenza, ad una stessa cosa aveva accennato il MURRI. E ancora dirò che in fondo, nella sua essenza, questa ipotesi non diversifica molto da quella di GROCCO, che attribuiva *l'emoglobinuria da chinino nei malarici a speciale reazione dei parassiti malarici al loro parassiticida.* L'acuto clinico di Firenze intravvide l'importanza della *reazione* non solo *speciale* ma, direi meglio, *specifica*, tra malaria e chinino. Non sono però i parassiti che creano la emoglobinuria sotto l'azione del chinino: è *l'organismo che immunizzandosi contro la malaria ostinata* (per lo più con l'aiuto del chinino, talora anche senza) *acquista la disposizione a risentire in modo singolare i danni del chinino.*

In che consiste la predisposizione?

La emoglobinuria dei malarici è sempre di origine *globulare;* deriva infatti da ragioni tossiche.

Recentemente CAMUS ha ammesso che le emoglobinurie possono avere inoltre *origine muscolare* ed *urinaria.*

E così si è sospettato da taluno che il disturbo vasomotorio e l'intensità del brivido proprio dell'accesso da malaria potrebbero in alcuni malarici agire come il freddo o il lavoro muscolare in altri soggetti e dare luogo al passaggio nel sangue e subito dopo nel rene di emoglobina muscolare.

Se pure l'emoglobinuria da freddo avesse sempre una tal patogenesi, non ci parrebbe di doverla accettare per i casi di malaria: i brividi spesso non sono stati intensi negli accessi antecedenti a quello emoglobinurico e, se intervengono in questo, devono essere qui interpretati come sintoma e non come movente causale. La distruzione globulare è direttamente provata in parecchi casi: più che il numero dei globuli scema spesso l'emoglobina.

Se alcune volte potesse dimostrarsi che l'emoglobinuria dei malarici originasse da alterazioni dei globuli nelle vie urinarie di deflusso, a me parrebbe che tali casi dovrebbero essere esclusi dalla nostra considerazione ed essere intesi come *pseudoemoglobinuria*, cioè come emoglobinuria che mentiva un'ematuria.

Dicevamo al principio di questo capitolo che delle emoglobinurie cliniche è caratteristico che una causa ben determinata agisce solo in alcuni individui. Per nessuna di tali emoglobinurie è ben noto con quali intimi meccanismi si verifichi il passaggio nelle urine della sostanza colorante del sangue.

Per le emoglobinurie dei malarici la cosa riuscirà fors'anche più complessa, in quanto non difficilmente la disposizione del sangue a perdere l'emoglobina sarà diversa a seconda ch'è adatta a risentire sinistramente l'influenza della malaria o del chinino.

Gli studi sull'isotonia, sulla resistenza globulare (non solo generica, ma specifica per i sali di chinino), sulla morfologia dei corpuscoli rossi e sulle proprietà del siero non hanno nulla insegnato in proposito. Oggi noi già intravediamo come i fermenti potentemente modifichino tutti i processi nutritivi; come secondo le teorie di Ehrlich la funzione cellulare eserciti specifiche attrattive e ripulsioni; come nel sangue per ragioni complesse possa modificarsi d'improvviso la vitalità dei globuli rossi.

Si ammette che lo spostamento della emoglobina possa essere dovuto a semplice emolisi cioè a separazione dell'emoglobina dallo stroma globulare, o a precursiva frammentazione dei globuli e successivo distacco dell'emoglobina. Non è impossibile che esistano pur altre vie per arrivare a questo dissolvimento dell'emoglobina.

Nell'emoglobina dei malarici il meccanismo può essere unico, ma più probabilmente, in ragione delle spiccate differenze nelle condizioni generatrici e nei sintomi, è diverso a seconda che sia provocato dal chinino o dall'infezione.

Ci accontentiamo di concludere genericamente che la *predisposizione all'emoglobinuria consiste nei malarici meno in un debole legame di essi per l'emoglobina, che non in condizioni del sangue, atte a diventare emolitiche, o a staccare comunque l'emoglobina dai globuli, quante volte o la maturazione d'un ciclo asessuale di ematozoi malarici o una certa dose di chinino vi arrecano nuovo perturbamento.*

Nel decorso del processo d'immunizzazione che avverrebbe in particolari momenti della infezione e dell'individuo, il globulo rosso, secondo le accreditate dottrine di Ehrlich, si caricherebbe in modo abnorme di *ambocettori* emolizzanti, forse non identici.

Il loro *complemento* può essere rappresentato dal chinino o dalle sostanze produttrici dell'accesso febbrile da malaria; può originarsi sotto l'influenza d'ambedue le cause.

Dalla fusione degli *ambocettori* con i rispettivi *complementi* derivano le sostanze che scindono l'emoglobina dalle emazie e forse perturbano in altre guise l'economia dell'organismo. Così inizia l'accesso che dal fenomeno culminante piglia mome di *emoglobinurico.*

Avvenuto, comunque, il distacco dell'emoglobina dalle emazie, i danni dell'organismo e i sintomi dell'attacco dipendono, come Ponfick ha sperimentalmente provato, dalla quantità della emoglobina scissa; ma sono legati strettamente, secondo Murri ha rigorosamente dimostrato nei casi clinici, da coefficienti molteplici, essenzialmente dalle condizioni della milza, del fegato, de' reni, del midollo osseo.

Se ci inoltrassimo nella via della patologia generale dell'emoglobinuria, irta di difficoltà

e avvolta da nebbie, renderemmo troppo arduo e complesso il nostro viaggio, già abbastanza, come ognun vede, lungo e intricato.

Teniamo a restare nel meno accidentato campo della clinica. È quindi per noi ora tempo di passare alla diagnosi dell'emoglobinuria. Essa va differenziata da poche altre condizioni morbose.

Da un accesso di febbre malarica l'attacco emoglobinurico si distingue per il brivido più intenso e più prolungato, accompagnato quasi sempre da spasmodici dolori epigastrici, da vomito bilioso, da ittero pronto e dalle urine con emoglobina.

La diagnosi può riuscire un po' più difficile se l'accesso da malaria riveste i caratteri della *subcontinua tifoide* e si sviluppa con *nefrite acuta.*

Nella subcontinua tifoide l'andamento accessionale è meno spiccato, l'ittero meno pronto e meno intenso, mancano i violenti dolori all'epigastrio, le urine hanno la reazione dei pigmenti biliari e non dell'emoglobina.

L'accesso febbrile s'accompagna non frequentemente con nefrite acuta. E quando pure ciò avviene, la nefrite, come vedremo, non ha esplosione vivace, ma decorre silenziosa; le urine sono rossiccie (lavatura di carne) non nerastre e accanto a numerosi cilindri presentano abbondantissimi globuli rossi.

Stabilito che si tratti di emoglobinuria, si deve cercare di quale malattia questa sindrome sia esplicazione. Per i più semplici criteri anamnestici e per i segni fisici è facile stabilire se si ha a fare con malarici.

Occorre invece più minuzia d'analisi e più sagacia di criterio per discriminare di quale delle varietà di emoglobinuria nel malarico in esame si tratti. E poichè, come s'è visto, ogni varietà ha diversa cagione determinante, importanza, corso e cura, è obbligo del medico pratico distinguerle nettamente.

I criteri dovrà trarli anzitutto da un'anamnesi remota e recente scrupolosa, specie per ciò che riguarda la varietà della malaria sofferta; il tempo, le dosi e gli effetti della somministrazione del chinino; dati famigliari di intolleranza a farmachi; il modo come è insorta ed è decorsa la febbre.

Quindi procederà ad un accurato esame dell'individuo colpito, specie riguardo all'insorgenza e all'entità dell'itterizia; allo stato degli organi interni, tra cui con particolare diligenza il fegato; all'esame delle urine per constatare la presenza dell'emoglobina, dell'albumina, dell'urobilina, e degli elementi organizzati che vi si accompagnano (singolarmente gli elementi renali e i globuli rossi); all'esame completo del sangue rispetto ai parassiti, al contenuto emoglobinico, alla presenza di emoglobina disciolta col siero, alle principali proprietà fisiche e alla sua minuta composizione morfologica. La presenza di *ombre* di globuli rossi sembra frequente nelle forme da chinina. Con la diversità della causa varia forse la leucocitosi.

Il corso della malattia dev'essere analizzato con ogni diligenza, tenendo conto esatto della evoluzione di ciascuno degli elementi or ora ricordati.

La decisione, che generalmente è ritenuta assai difficile, diventa spesso limpida e netta, quando si basi sull'insieme dei criteri enunciati.

È invece poco esattamente determinabile il valore dei singoli dati. Indichiamo qui qualcuna delle norme più probative.

In genere, un reperto di forme parassitarie terzanarie e quartanarie (infezione mite) meno frequentemente che un reperto di parassiti del gruppo estivo-autunnale si può ritenere sufficiente da solo a provocare il distacco dell'emoglobina dai globuli.

La presenza nelle urine di molti cilindri itterici ed emoglobinici e in genere gli indizi di una nefrite emoglobinurica inducono a incolpare piuttosto la chinina che la malaria.

Lo stesso dicasi dell'itterizia rapida e pronunziata e chimicamente dimostrabile con i comuni reagenti.

Un attacco con sintomi intensi di emoglobinuria parossistica pare più proprio degli effetti della chinina che non della sola malaria: si presenta inoltre quando agiscono ambo le cause.

Nell'informarsi del tempo e della dose in cui sono stati dati i chinacei bisogna essere rigorosi, ricordando che i vecchi malarici spesso ingozzano chinino senza troppo badarci e quindi spesso possono non ricordarsene.

Come ultimo criterio mettiamo la ragione della frequenza: è più frequente l'emoglobinuria da chinino.

A questo modo si potrà facilmente catalogare ogni singolo caso di emoglobinuria dei malarici, senza di che nessuno procederà alla cura con sicurezza e con coscienza. Non esistono indicazioni terapeutiche per l'emoglobinuria dei malarici: ogni *forma clinica* dev'essere considerata per sè. È da augurarsi che possano stabilirsi caratteri distintivi così netti che i trattati le descrivano separatamente, come specie a sè.

Nelle *emoglobinurie spontanee* (categoria *a*) gli accessi sogliono essere leggieri e guarire spontaneamente.

Per chi li ritiene provocati semplicemente da disturbi gastro-enterici, basterà per il momento occuparsi del normale funzionamento delle funzioni vegetative. Chi, come noi, sospetta derivino da malaria più o meno latente dovrà occuparsi invece di combattere la infezione.

Si cercherà di evitare le recidive sia con norme igieniche sia con l'uso di sostanze antimalariche che non sia la chinina: ad esempio, fenocolla, blu di metilene. Ove queste non bastino, si potrà saggiare se il chinino è tollerato, cominciando dalle piccole dosi di 25 centigrammi (vedi appresso). Le riserve circa il chinino sono giustificate da due ragioni:

1° da che esso potrebbe aumentare la disposizione all'emoglobinuria;

2° da che l'emoglobinuria spontanea si verifica in soggetti, in cui insorge egualmente per dosi tenui di chinino.

Per attenuare e togliere la disposizione all'emoglobinuria si procurerà che l' infermo viva in ambiente salubre (aria di montagna), che serbi norme adatte nel vitto (nutrizione alta), nel vestire e nelle abitudini (evitare strapazzi, bruschi cangiamenti di temperatura, umidità, ecc.); che usi rimedi ricostituenti (specie arsenico e ferro) e antimalarici (succedanei del chinino).

Nell'*emoglobinuria per influenza della infezione malarica* (categoria *b*) la condotta del medico può essere diversa a seconda di condizioni svariate.

L' infezione può essere relativamente mite sia per la specie dei parassiti, sia per il loro numero, sia per la sintomatologia dell'accesso malarico per sè, ed anche il treno fenomenico dell'attacco emoglobinurico, non lascia paventare pericolo di sorta.

In tal caso ci si contenterà d'una buona cura sintomatica, tenendoci in un'*aspettativa armata*, come si usa dire a proposito dell'appendicite.

La cura sintomatica consisterà nel sostenere le forze del soggetto, nel favorire una derivazione intestinale, nel dare un'alimentazione semplice ma nutritiva.

Se gli eccessi da malaria o la concomitante emoglobinuria persistono a lungo, cagionando forte anemia, o se diventano gravi si interverrà. Le nostre armi saranno o i succedanei della chinina, o il chinino stesso.

Prima però d' intraprendere l'uso del chinino a dosi terapeutiche è bene studiare esattamente il contegno del sangue e delle urine e dell'intero quadro morboso rispetto ai parassiti circolanti ed è bene esperire gli effetti di dosi mediocri (25 centgr.) di chinino. Un andamento in certo qual modo parallelo tra l'evoluzione dei parassiti e la gravità del fenomeno autorizza ad intervenire anche con energia.

Per contrario se dopo il chinino (25 centigr.) si ha aumento di emazie in degenerazione policromatofila, di ombre di emazie, di poichilociti e specialmente poi si rende più intensa l'urobilinuria, allora è consigliabile non passare a dosi più alte di chinino.

Per attenuare in certo qual modo gli effetti del chinino si somministrerà unendovi, secondo il consiglio di TOMASELLI, ergotina ed oppio. Pare anche meno dannoso usarlo per clistere (KLEINE).

Se ogni indagine è impossibile e si devono senz'altro somministrare sostanze antimalariche si ricorrerà prima ai succedanei del chinino: e poi al chinino, se essi non hanno corrisposto.

Queste armi, con tali precauzioni, si useranno tanto più presto quanto più grave pare l' infezione malarica.

Se risultasse dalla anamnesi che il soggetto ha già sofferto di accessi di emoglobinuria in cui il chinino era più o meno direttamente responsabile, vi si ricorrerà solo in caso che la specie e il numero dei parassiti e l' inutilità dei succedanei lo rendessero *l'ultima ratio.*

Si adoprerà ogni modo perchè l'organismo si ricostituisca e s'opponga alle recidive (vedi sopra).

Nell'emoglobinuria per influenza del chinino (categoria *c*), deve, evidentemente, in modo assoluto, evitarsi l'uso di quest'alcaloide. Per combattere i danni della malaria progressa o eventualmente ancora in atto, ci si comporterà come nelle categorie *a* e *b*.

Nell'emoglobinuria che si presenta temporaneamente sotto l'influenza della infezione malarica e del chinino (categoria *d*) si hanno i casi più numerosi, più gravi, più difficili a rettamente interpetrarsi.

Essi involgono più direttamente la responsabilità del medico. In simili casi ogni fretta o precipitazione è condannabile.

Dinnanzi ad un malato del genere, il primo e migliore avvedimento si è quello di procedere ad un' inchiesta anamnestica più esatta possibile e ad un esame obbiettivo minuzioso (vedi sopra). Il quadro clinico suol essere imponente e protrarsi; ma questo non autorizza una decisione avventata. Una transitoria perdita di emoglobina non mette direttamente in pericolo di vita: gli accessi successivi spesso non sono più gravi perchè (sia per il chinino già dato, sia per il modo onde avviene la liberazione dell'emoglobina) si distrugge un largo numero di globuli rossi parassitiferi. Val meglio cercare con gli eccitanti, con opportuni evacuanti intestinali, magari con le iniezioni di siero isotonico, di svelenare al più presto l'organismo liberandolo intanto dal pericolo immediato. Ciò viene indicato dagli intensi e minacciosi sintomi dell'intossicazione. Fino a un certo segno, il pericolo sta anzitutto nelle lesioni collaterali degli organi, specie fegato e reni.

Se si tratta, per avventura, di soggetti in cui si hanno prove per ammettere o anche solo di sospettare che abbiano presentato accessi di emoglobinuria da chinina, ci si asterrà da questo farmaco. Ci si condurrà come per i casi della categoria *c*. Negli altri soggetti la questione è assai complessa.

Come si ricorda, noi attribuiamo all'accesso febbrile da malaria l'ufficio di predisporre transitoriamente il sangue a risentire in modo sinistro l' influenza del chinino.

Davanti al caso concreto potrà al medico affacciarsi sempre il dubbio se la emoglobinuria nel caso concreto non sarebbe venuta anche senza il chinino. E il pratico, anche ammettendo la nostra interpretazione, si domanderà se può lasciare progredire una infezione malarica che determina così gravi predisposizioni. È tanto frequente quanto fine la questione se il chinino sarà in questi casi il farmaco divino o un tossico pericoloso.

Chi ha larga pratica dei malarici ricorda qualche caso nel quale, tornandoci ora a riflettere, è pentito di avere largheggiato con i chinacei. In parecchi tra i casi pubblicati con esito letale è più che sospettabile l'azione deleteria della chinina.

Il problema si presenta meno complicato per chi accetta l'ipotesi, invero assai semplice, di Koch, che la emoglobinuria dipenda sempre e solo da chinino.

Nei casi di questo gruppo, dove l'emoglobinuria insorge quando all'accesso da malaria si associ l'azione della chinina, siamo per l'astensione dal chinino, accettando il consiglio di Koch.

Passato l'accesso emoglobinurico, l'intolleranza per il chinino può continuare, ma più spesso, anzi generalmente, cessa.

Nel primo caso ci si comporterà, fino che l'intolleranza continua, come nella semplice emoglobinuria da chinina.

Nel secondo, poichè, se la chinina si somministra nuovamente, non suole tornare a provocare un nuovo accesso emoglobinurico, e d'altronde essa è arma validissima di combattimento contro l'infezione malarica, che a scadenza talora anche breve ritorna, la nostra astensione sarà limitata nel tempo e nella dose. La daremo, dopo che le urine sono tornate

normali, dopo avere saggiato la resistenza del soggetto (vedi sopra), in dosi molto minori di quella provocatrice dell'accesso, specialmente se la presenza di parassiti in evoluzione nel sangue circolante ci persuade che l'infezione non è spenta. Le dosi reputate tollerabili le ripeteremo in modo proporzionato alla gravità dell'infezione, tenendo sempre in conto il comportamento delle urine e il reperto parassitario del sangue.

Ma non possiamo avere per programma il nichilismo: se la nostra astensione contro la malaria fosse completa e duratura, diventerebbe pericolosa.

Il chinino si userà con criterio severo o si tenterà di sostituirlo con succedanei.

I mezzi igienici e ricostituenti (vedi sopra) devono usarsi al più presto e più rigorosamente possibile.

Non ho parlato della prognosi. Le mie opinioni in proposito si rilevano evidenti da quanto sono venuto esponendo. La mortalità oscilla nella casuistica dei singoli autori fra il 30 ed il 50 per cento dei casi, a seconda delle annate, dei luoghi, del metodo curativo.

Si deve però dire con soddisfazione che quanto meglio s'è conosciuta la natura della malattia e la preponderanza causale del chinino, tanto più bassa è stata la mortalità. I più coscienziosi osservatori notano che a loro tanto meno grave è apparsa l'emoglobinuria quanto più sono divenuti *astensionisti* (dal chinino).

Possiamo in brevi parole concludere da questo studio sull'emoglobinuria che i *malarici vanno incontro a varie specie di emoglobinuria.*

Essa non dipende dalla malaria per sè direttamente, come prima si riteneva, basandosi sopra una somiglianza assai grossolana negli accessi e sull'anamnesi degli infermi.

Della malaria non rappresenta che una successione morbosa frequente nei paesi caldi, rara nella zona temperata.

È provocata da un'intossicazione (BACCELLI).

Causa determinante può essere la infezione malarica stessa, può essere il chinino.

Il chinino non costantemente, come pretende KOCH, fa da agente provocatore, ma più spesso che non siasi ritenuto finora.

Sulla *questione della genesi e natura dell'emoglobinuria s'innesta direttamente la condotta terapeutica.* Si ovvierà alla predisposizione imparando ad usare il chinino con discrezione e con giudizio. Le cure igieniche e ricostituenti devono avere una larghissima parte nel combattere i danni della malaria e nell'evitare le recidive. Esse costituiscono il fondamento più sostanziale nella cura dell'emoglobinuria dei malarici e devono essere con rigore e vigore prescritte nei periodi intercalari.

Ogni medicazione dev'essere prima ben ponderata. La *chinina nell'emoglobinuria dei malarici dovrà escludersi*, o *dovrà* e *potrà usarsi secondo il caso clinico* e *con le norme indicate.* Il tempo, il modo, la dose della somministrazione, tutto dipende dall'avvedutezza e dal senso clinico del medico curante.

In casi dubbi, meglio è limitarsi alle cure sintomatiche. Esse non devono trascurarsi in nessun caso.

c) *Diatesi emorragica.*

La tendenza alle emorragie può manifestarsi tanto negli accessi gravi di febbre, quanto nel periodo di cachessia, e allora in occasione di febbri malariche anche lievi o per motivi inapprezzabili.

Diciamo prima delle manifestazioni accessionali acute. Ogni accesso di febbre, legato allo sviluppo di parassiti della terzana subentrante, si accompagna con intensa congestione e con emorragie capillari in parecchi organi (centri nervosi, milza, fegato, midollo osseo, ecc.).

Non di rado questi fenomeni congestivo-emorragici colpiscono anche la pelle, nonchè le mucose degli apparati gastroenterico, urinario, respiratorio, in ordine decrescente di frequenza, dando luogo a disturbi funzionali accompagnati e seguiti da perdite di sangue.

Sono anzitutto comuni le perdite di sangue dal retto non abbondanti, ma, tenaci e persistenti, legate a tenesmo. Le ematemesi sono rarissime. Epistassi non copiose si presentano abbastanza di frequente, al principio dell'accesso. Le emottisi sono invece rare e per lo più sono di lieve entità.

Viceversa nell'apparato urinario più di frequente le emorragie colpiscono la sezione centrale dell'apparecchio.

Queste emorragie, di solito circoscritte ad un organo e non abbondanti, non rivestono in genere una grande importanza. Una cura sintomatica e specialmente la cura dell'infezione malarica ne danno ben presto ragione.

Vi ritorneremo su nello esame dei disturbi dei singoli apparecchi.

Sono invece gravi e pericolose le emorragie, quando vengono dalla mucosa di più apparecchi e contemporaneamente si presentano più o meno abbondanti sotto la pelle.

In questo la malaria non si comporta diversamente da altre infezioni, per esempio, il vaiuolo e la febbre tifoide. Le febbri malariche con cosiffatte perdite sanguigne sono gravissime, perniciose (*perniciose emorragiche*), spesso letali in breve tempo. Se pure guariscono, lasciano dietro sè strascichi lunghi di complicazioni e anemia di stentata e difficile reintegrazione.

Le emorragie che si presentano in tali contingenze si devono ad una profonda alterazione del sangue, dipendente in primo luogo dall'intensità dell'infezione stessa e in via secondaria da affezioni di singoli organi, specie del fegato, prodotte dalla causa morbosa iniziale. Nasce perciò una *dissolutio sanguinis*, la cui gravità era già nota ai vecchi osservatori.

Nei malarici più o meno progrediti nella cachessia la diatesi emorragica è abbastanza frequente.

Come la cachessia è più intensa dopo l'infezione del tipo subentrante, così pure avviene della facilità alle emorragie. Questa si presenta incomparabilmente più spesso nella giovane età che nell'età adulta.

Le emorragie sono generalmente localizzate alla cute, presentando il quadro della così detta *porpora semplice*; non di rado alle macchie emorragiche cutanee si associano emorragie a carico di singole mucose (*porpora emorragica*).

Le macchie ora sono grandi come una moneta da due o da cinque lire, più o meno irregolari; talora isolate, talora confluenti prendendo l'estensione financo del palmo della mano. Allora sembrano suggellazioni, molli pastose, di colorito scuro, in cui si notano le note fasi di trasformazione della emoglobina.

Generalmente sono disseminate, della grandezza d'una lenticchia o poco più, rotondeggianti. Esse sono rosee o rosso cupo: non subiscono le suaccennate trasformazioni della sostanza colorante del sangue.

Si hanno emorragie da più organi soltanto in casi eccezionali, e quando il sangue sia per sè già profondamente alterato (per esempio, sia divenuto *leucemico*).

Sarebbe qui fuori proposito un esame delle minute ragioni patogenetiche di questa sindrome ch'è la *porpora*, uno degli argomenti tuttavia più controversi in medicina.

Per ora la sua frequente evenienza nei malarici, specie cachettici, mi pare possa intendersi solo genericamente: vi opera la profonda alterazione della crasi sanguigna: le cellule endoteliali dei minimi vasi e specie dei capillari sono preferentemente lese nell'infezione malarica e nella cachessia soffrono ad essere permanentemente immerse in un liquido abnorme. Ma lo stravaso del sangue non si verifica fino a che non intervengono cause determinanti, le quali per lo più in modo improvviso provocano la fuoriuscita del sangue dal letto vasale e insieme fenomeni generali o localizzati molteplici. Fenomeni generali sono: malessere, disturbi nervosi, aumento di temperatura, ecc.; fenomeni localizzati sono: disturbi gastroenterici, albuminuria, edemi circoscritti, eruzioni cutanee.

Il modo rapido d'insorgere e la ordinaria concomitanza di uno o più fenomeni accennati attesta che la causa determinante, mi si passi la parola, la *crisi emorragica*, attacca la massa del sangue, e che la lesione vascolare (trombosi), la quale generalmente si verifica là ove l'emorragia ha luogo, è secondaria.

Le nozioni attuali sulla fisiopatologia del fegato chiariscono che quest'organo ha una parte notevole in quanto si riferisce a' fenomeni emorragici. Lo stato funzionale permanente delle sue cellule e i cangiamenti più o meno improvvisi ch'esso può subire per cause molteplici devono entrare in gran conto nella esplicazione della diatesi emorragica. Dell'influenza diretta di altri organi non è per ora possibile nulla affermare.

Sulle cause che determinano la detta *crisi emorragica* la clinica ci offre qualche accenno; sono rappresentate da forti strapazzi, dall'azione del freddo, da infezioni intercorrenti, da incongrua alimentazione, ecc. Il più frequentemente precedono disturbi intestinali intensi.

In qual modo poi questi momenti causali agiscono è assai difficile stabilire. I comuni germi infettivi, in condizioni deteriorate di nutrizione, facilmente attecchiscono e possono acquistare proprietà emorragipare. Talvolta agirebbero mediante le tossine: così SPOLVERINI, per esempio, ammette che intervenga il bacterium coli: infatti in parecchi casi il siero di tali infermi ha agglutinato le colture di questo bacillo. In genere si può oggi ritenere che degli enzimi speciali entrino nel sangue nelle anzidette condizioni; ne peggiorino la già grama crasi sanguigna, alterandone specialmente le proprietà coagulative (onde facile formazione di trombi).

La sede e l'intensità dei fenomeni dipendono dalla natura del meccanismo ultimo determinante, dalle condizioni organiche preesistenti del soggetto e fors'anche da predisposizioni di esso.

In genere la comparsa della porpora dimostra che è avanzata l'alterazione del sangue, ed è indizio di scarsa resistenza individuale.

La cura sarà sintomatica contro il fenomeno emorragico, cercherà di ovviare alle probabili cause determinanti (per lo più vita disagiata e disturbi intestinali), ma mirerà specialmente a combattere l'infezione.

CAPITOLO II. — **Tubo digerente.**

Ogni accesso di febbre malarica, anche di modica intensità, s'accompagna con disturbi delle funzioni digerenti: senso di dolore, d'ambascia e di ripienezza allo stomaco, vomito, diarrea. Negli accessi gravi questi sintomi diventano imponenti: l'ambascia è tormentosa, il vomito si ripete e da alimentare diviene bilioso; le scariche diarroiche si fanno numerose, liquide, ora intensamente tinte dalla bile, ora meno colorate, spesso sanguigne e accompagnate da tenesmo.

In casi di più profonda infezione qualcuno o parecchi di tali sintomi vengono a dare il carattere alle *perniciose*, a costituirne il *sintoma ferale*.

Tali gravi disturbi funzionali non sempre direttamente trascorrono verso lo stato normale, nè le corrispondenti lesioni anatomo-patologiche si reintegrano in modo perfetto.

Se finito un accesso leggero, sorge per lo più un esuberante appetito a compensare il danno prodotto dalla febbre; ciò non segue allo stesso modo qnando l'infezione è molto forte o se i parossismi febbrili si rinnovano da tempo.

Allora invece si determinano alterazioni dell'appetito, dei poteri digerenti e assimilativi che concorrono, con i danni ricorrenti dell'infezione, a minare la floridezza del soggetto. La intensità varia di essi, il predominio di qualcuno dei disturbi costituiscono le *successioni morbose.*

Per quanto facile a comprendersi che esse devono verificarsi con frequenza, altrettanto è difficile individualizzarle. Nello studio di queste successioni morbose difettiamo di nozioni precise e di sintesi clinica. V'è bisogno che una larga casuistica sia sottoposta ai metodi moderni d'indagine e sia ben vagliata, onde si possa rifondere e vivificare questo capitolo.

Non sarà fuor di luogo esaminare le principali ragioni di tali deficienze: ciò guiderà forse nello studio avvenire.

Anzitutto i metodi di esame delle funzioni digerenti danno tuttavia risultati poco precisi, sono molto complessi e richiedono più tempo e forza di volontà che i medici non amino impiegarvi.

In secondo luogo è infinita la varietà delle reazioni che provocano gli alimenti non soltanto a seconda della loro natura, ma a seconda del miscuglio loro, del modo di propinazione e delle condizioni individuali. Se si volesse tener conto dei germi e dei fermenti, che s'introducono con il cibo, si vedrebbe la questione di una complessità inafferrabile.

Ma v'è dell'altro.

La digestione non è solo funzione dello stato del tubo gastro-intestinale; è subordinata allo stato del fegato, del pancreas, nonchè della milza. La malaria, che altera così profondamente questi visceri, lederà per tal guisa le funzioni digerenti.

E, per converso, il tubo gastro-intestinale non è deputato solo alla trasformazione ed assorbimento degli alimenti: è uno dei più importanti emuntori e risente in modo squisito di ogni alterazione della crasi sanguigna.

E per i rapporti diretti, e indirettamente per la via del sangue, il tubo gastro-enterico subisce così l'influenza di tutti gli altri organi.

Le scarse indagini esistenti circa i disturbi gastro-enterici, la moltoplicità delle cause che li influenzano, la complessità del meccanismo che li governa, hanno impedito che i disturbi si costituissero in quadri morbosi a sufficienza determinati e più ancora che si rapportassero a chiare lesioni anatomiche corrispondenti.

Dopo queste considerazioni del tutto fondamentali, accenneremo in linea di pura descrizione ai disordini e alle alterazioni meglio note.

La mucosa del cavo bucco-faringeo è spesso tumefatta, pallida. L'alito è cattivo, la salivazione suol essere abbondante. La mucosa delle gengive è sanguinante, specie quando si stabilisce la diatesi emorragica (vedi *sangue*).

Nel faringe si stabiliscono spesso infezioni intercorrenti.

I disturbi dell'appetenza erano noti fino dagli antichi tempi. Baccelli cita l'osservazione di Celso *(qui tertiana laborant non vescuntur bubula carnea)* da lui stesso riscontrata esatta in moltissimi soggetti, cioè che molti malati, specie se cachettici, non amino, e non digeriscano bene, la carne. Questo pervertimento si accompagna in molti casi con deficienza dell'appetito: in altri invece con voracità, che si spegne talvolta con copiosa ingestione di cibi; talvolta si estingue dopo pochi bocconi.

Sia pur abbondante l'alimentazione e sopportata senza molestie la digestione, non perciò sempre il malarico si rimette in forze; guadagna più o meno in tessuto adiposo, ma resta debole, stanco, talvolta anche più affranto di prima.

Un pervertimento abbastanza comune è rappresentato dal bisogno di droghe, di cibi stimolanti e di vino, di cui i malarici hanno tendenza ad abusare.

Gli alimenti nel ventricolo sono fonte d'altri disturbi. Il più comune è il gonfiore epigastrico che compare nei cachettici subito dopo l'ingestione dei cibi, e si prolunga per 3-6 ore. Il gonfiore epigastrico, talvolta constatabile con l'esame diretto, si accompagna con senso assai penoso di tensione o di peso, sofferenze che conducono la pigra volontà dei pazienti a limitare la quantità del cibo.

Più di raro, e sembra, in genere, nei malarici non ancora cachettici, dopo l' ingestione degli alimenti compaiono dolori vivi, spesso accessionali, seguiti talvolta anche da vomito alimentare.

Nè minori sono i disturbi delle funzioni intestinali. L'assorbimento si fa incompiutamente per il grave inciampo della circolazione portale; la peristalsi è debole.

Il ventre si presenta meteorico, e non di rado indolenzito alla pressione.

Domina la costipazione che si alterna con diarree ostinate e abbondanti, ora sierose, ora biliose, spesso perfino sanguinolente.

I fenomeni morbosi di cui finora ci siamo brevemente occupati stanno nel campo dei disturbi funzionali del tubo gastro-enterico e si presentano in un largo numero di cachettici.

Il tubo digerente, per sè, primitivamente poteva non essere leso. Col tempo, certo, le

condizioni abnormi in cui è costretto a funzionare, generano, più o meno presto, intenso o no, uno stato catarrale colle sue conseguenze.

Ma nei casi di malaria acuta grave entra subito, primitivamente, in sofferenza il tubo gastro-enterico.

Allora i disturbi di circolo variano dalla semplice congestione alla trombosi; elementi parassitari e pigmento libero ristagnano entro i capillari della mucosa; le vene piccole talora contengono numerosi macrociti; i follicoli linfatici sono talora ringonfi. Dai disturbi di circolo e per l'azione tossica del parassita conseguono immediatamente necrosi di tratti della mucosa ed emorragie puntiformi.

Da queste alterazioni possono originare, in secondo tempo, atrofie e lesioni degenerative (per es. amiloide). Inoltre dalle zone emorragiche e per i punti necrosati possono avere adito germi di infezione secondaria.

Distingueremo forme degenerative e infezioni secondarie.

Nel primo gruppo taluni mettono l'*atrepsia coloniale*, ritenendo che i disturbi gastro-intestinali abbiano una stretta dipendenza dalla malaria. Ma essa si presenta anche in soggetti non malarici, e gli odierni caratteristici reperti anatomici e batteriologici inducono a ritenerla malattia sui generis. Anche le forme di *diarrea cronica dei paesi caldi* (*sprue*) sembrano indipendenti dalla malaria.

Rispetto alle forme degenerative, ha importanza una osservazione che fece Pensuti nella Clinica di Roma nel 1893. Si trattava di un giovane di 32 anni, muratore, che si presentò all'Ospedale di Santo Spirito nell'autunno con infezione malarica, grave specialmente per il vomito e la diarrea. Questi disturbi furono ribelli alle cure. L'infermo si venne presto esaurendo; morì nell'inverno di broncopolmonite.

All'autopsia, oltre i segni d'una malaria spenta, si è trovato nell'intestino, e prevalentemente nell'ileo, la mucosa qua e là iperemica a chiazze, sparsa di nodi rilevati circondati di alone rosso, in alcuni punti con degenerazione amiloide. Questi nodi erano costituiti da iperplasia del connettivo della sottomucosa, solcata da tubi glandolari dilatati spesso con evidente trasformazione cistica. Nel resto della mucosa si aveva atrofia glandolare variamente progredita nelle singole zone: in alcuni punti era completa, ed erano perfino scomparsi i villi intestinali.

Non è possibile valutare l'importanza clinica e anatomopatologica di questo caso, essendo rimasto tuttavia isolato.

Al secondo gruppo appartiene l'enterocolite ulcerosa (più spesso colite e proctite) che è comune nei malarici e decorre in modo subacuto o cronico. Essendo ostinata, provoca forte deperimento, e diviene non rara causa dell'esito letale.

(*Continua*).

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretta dal prof. CARLO FORLANINI

Sul comportamento della pressione arteriosa nella infezione malarica

ricerche cliniche del dott. GIOVANNI QUADRI.

Quando le scoperte batteriologiche arricchirono le nostre conoscenze sulla eziologia e sulla patogenesi delle malattie acute da infezione, e sorse il concetto che i batteri patogeni non agissero in modo meccanico, ma in virtù di veleni elaborati dal loro ricambio materiale entro i tessuti, e versati poi entro il torrente sanguigno, sorse anche l'idea che le alterazioni del miocardio che si verificano nelle malattie acute da infezione fossero dovute all'azione di detti veleni sulla fibra muscolare del cuore.

A questo concetto teorico si cercò ben presto di dare una sanzione sperimentale. Esperienze sugli animali col metodo sfigmo e cardio-grafico vennero fatti per un certo numero di tossine; la tubercolare, la difterica, la tetanica, quella dello streptococco, dello stafilococco piogeno aureo, del *bacterium coli*, di un *proteus* e del bacillo settico putrido (1).

Altri ricercatori seguirono diverso indirizzo, quello cioè di saggiare l'azione del siero di sangue d'un malato per un processo infettivo sul cuore di certi animali, sano e staccato dal corpo. Gli autori di uno dei primi lavori usciti su tale argomento sono i dottori Sciolla e Trovati, allievi del Maragliano, i quali saggiarono l'azione tossica del sangue dei pneumonici, degli erisipelatosi, dei malarici sul suore dell'*Emis Europaea*, applicato all'apparecchio del dott. Francis Williams (2).

Una serie di dieci esperienze col sangue dei pneumonici permise loro di concludere:

1º che questo agisce come un veleno cardiaco sul cuore dell'Emis inducendone dapprima un arresto della durata di 8-10 minuti, al quale fa seguito spontaneamente una serie di rivoluzioni isolate od a gruppi, cui mano mano tengon dietro pause di durata sempre maggiore. Tale azione trovarono, indipendentemente dalla giornata di malattia, essere più spiccata quanto maggiore era la gravità del processo morboso; durare per un tempo variabile dopo la caduta della febbre e ciò in rapporto colla persistenza dei fatti polmonari, ed infine dileguarsi.

Videro per tal modo divenire privo di azione tossica il sangue di

quegli stessi infermi, che durante la malattia si era mostrato spiccatamente tossico. Uguali risultati ottennero col sangue degli erisipelatosi.

Sulle due esperienze col sangue malarico, e sulle conclusioni che gli autori vollero trarne, mi riserbo di dire più innanzi.

Ma a questo metodo di ricerca, come nota l'Orlandi, si può obbiettare che nel sangue d'un malato per una determinata infezione, oltre ai tossici prodotti dall'agente patogeno, oggi non si può più mettere in dubbio la presenza di altri tossici, che si formano nell'organismo malato per la alterazione del ricambio cellulare prodotta dall'infezione stessa.

Per questo l'Orlandi (3) fece agire sul miocardio della rana le tossine difterica (Roux) e tetanica (Tizzoni), colture pure del bacillo di Loeffler e del pneumococco, di stafilococco, di streptococco piogeno aureo in liquidi organici, e potè dimostrare che tanto le prime che le seconde esercitano in varia misura, ma sempre in modo evidente, sulla vitalità del miocardio della rana un'azione nociva, consistente in una inibizione delle contrazioni, e nel provocare un arresto definitivo delle stesse in un tempo più o meno breve a seconda della concentrazione e della specie loro.

È naturale che su questi risultati sperimentali fosse tratta l'attenzione dei clinici.

Infatti le modificazioni plessiche ed ascoltatorie del cuore, l'esame del polso, della quantità delle urine, e quello della temperature e dei fenomeni locali e generali possono dare delle indicazioni preziose al clinico; ma è d'uopo tuttavia riconoscere che la precisione delle conclusioni che tali mezzi permettono di trarre è lungi dall'essere costante, e che anzi talvolta essi possono indurre addirittura in inganno.

Segna quindi un reale progresso l'applicazione dello sfigmomanometro, che già tanti e tanti segnalati servigi aveva reso alla fisiologia, al letto del malato, poichè la misurazione sistematica della pressione arteriosa può in ogni caso fornire al medico criteri esatti per giudicare dello stato del sistema circolatorio.

Per tal mezzo si vide che nei pneumonici volgenti a guarigione, mentre, appena avvenuta la caduta della febbre per crisi, il numero dei respiri che era stato spesso superiore ai 40 per minuto, discende alla norma, mentre il polso torna di frequenza normale, e talvolta si fa persino raro, mentre la crisi urinaria segue immediatamente o poco dopo tali fenomeni, la pressione sanguigna al contrario si abbassa bruscamente in modo critico, per non risalire che molto più tardi e lentamente al valore primitivo. (Forlanini, 1896; Gilbert et Castaigne, 1896; M. Foà, 1903) (4) (5) (6).

Ma la questione delle alterazioni funzionali che le infezioni apportano al miocardio venne ad assumere un aspetto affatto nuovo dopo gli studi

che il Forlanini comunicò al VII Congresso di medicina interna in Roma del 1896, riferendo sulla « insufficienza miocardica » (7).

Il prof. Forlanini infatti fermò in modo particolare l'attenzione sulla « esistenza di una insufficienza motrice del miocardio che l'azione dei « tossici batterici provocherebbe nel corso delle malattie infettive prima « ed anche senza che esistano alterazioni di una vera miocardite ».

In tutti i casi di malattie infettive occorsigli l'A. stesso trovò sempre, specie nella pneumonite e nel tifo, una ipotensione arteriosa, non soltanto per tutta la durata della malattia, ma anche, e talora molto a lungo, nella convalescenza avanzata, quando nulla fa sospettare uno stato anormale del cuore.

E dimostrò inoltre che « la pressione arteriosa abbassata in questi « casi non viene innalzata dai cardiocinetici o lo è in misura minore del « normale, spesso insignificante; il miocardio intossicato non risponde « più ai suoi stimoli normali ..... questa ineccitabilità da una parte è « una nuova prova della intossicazione miocardica e dall'altra ci consiglia « nella cura di rinunciare al gruppo della digitale e di ricorrere invece « ai farmaci vascolari pretti e ai cardiovascolari, al nitrito d'amile, cioè, « ed ai rimedi del gruppo della caffeina ».

Nè basta; due anni dopo il Forlanini (8) confermava onninamente le sue osservazioni in proposito, e le corredava di nuovi fatti sperimentali.

Egli dice infatti: « ..... estesi le mie ricerche e con risultati identici, « ad altri cardiocinetici ed elevatori della pressione; l'etere, il muschio, « la canfora, l'alcool, la stricnina, l'ergotina, sono al pari della digitale e « dello strofanto impotenti ad elevare la pressione arteriosa abbassata « dalle infezioni tifica e pneumonica. Il solo bagno freddo eleva la pres- « sione, ma per una durata ed in misura minori che nel sano ».

Numerosi lavori sono venuti di poi a confermare mediante dati sfigmomanometrici la presenza della ipotensione arteriosa nelle malattie infettive segnalata dal prof. Forlanini; in Francia fu riscontrata dal Marfan (9) nella tubercolosi polmonare; da Reynaud e François (10), da Castaigne et Gilbert (l. c.) nella pneumonite crupale, da Wetzel, da Potain e da Huchard (11), da Alezais e François (12), da Villeneuve (13) nel tifo addominale; ancora da Huchard e dal Pagliano di Marsiglia nella influenza. In Germania troviamo il Gumprecht di Jena (14), che fu tra i primi ad adottare lo sfigmo-manometro del Riva-Rocci ed a rilevarne i pregi, che conferma il fatto che nel tifo spesse volte si notano valori molto bassi della pressione; il Friedmann (15) segnalava fino dal 1893 una ipotensione nella difterite; Hensen (16) ebbe campo di riscontrarla nella convalescenza dalle malattie infettive. Mentre questo lavoro era già a buon punto uscirono sullo stesso argomento e con risultati analoghi gli studi del dot-

tore M. Foà (l. c.) e della dottoressa Linita Beretta, che usarono lo strumento del Riva-Rocci, rispettivamente nella polmonite e nella bronco e pleuro-polmonite dei fanciulli. Il Reynaud (4) poi, il quale mostra di non conoscere i risultati del Forlanini, trattando della terapia, ne ripete le conclusioni, e loda le abbondanti ipodermoclisi di cloruro sodico.

Per incarico e seguendo i consigli del prof. Forlanini, mi accinsi a studiare il problema nella infezione malarica: a vedere cioè se e fino a qual punto questa fosse nociva all'esplicarsi dell'attività del miocardio; e dato che lo sfigmomanometro mi rivelasse valori della pressione inferiori alla norma, osservare se i comuni cardiocinetici, e la digitale in ispecie, potevano di nuovo innalzarla al tasso normale.

Per quante ricerche abbia fatte, a me non consta che nessuno abbia indagato fin qui se tale infezione presenti i medesimi fatti illustrati tanto ampiamente nelle altre malattie infettive.

Solamente nel lavoro già citato dei dottori Sciolla e Trovati si vede come questi autori sperimentassero l'azione del siero di sangue di due malarici sul cuore dell'*Emis Europaea.* Gli AA. istituirono due prove per ciascuno dei due malati, ambedue terzanari (manca però l'esame parassitologico del sangue) ottenendo in entrambe le esperienze col sangue del primo effetti tossici molto spiccati; mentre quello del secondo, in una prima prova (T. 39°5) « non esercitò alcuna azione tossica apprezzabile sul cuore della tartaruga » e nella seconda (T. 40°2) agì come un veleno cardiaco di primo ordine. Tale contraddizione di risultati gli AA. attribuiscono al fatto che, la prima volta erano stati somministrati all'inferma durante le 7 ore che precedettero il salasso, gm. 0. 30 di fenacetina.

Ecco ora le conclusioni dei medesimi AA.:

1° il sangue dei malati per infezione malarica, preso sia durante l'accesso che quando non esiste febbre, esercita una azione tossica potentissima sul cuore dell'*Emis Europaea*;

2° questa azione tossica è paragonabile in parte, per la forma colla quale si manifesta, a quella data dal sangue pneumonico ed eresipelatoso;

3° devesi però considerare questo sangue fornito di un veleno più nocivo in quanto che spesso e rapidamente determina la morte del cuore; e ciò specialmente se il sangue viene tratto durante l'accesso febbrile.

A me parvero queste conclusioni troppo generali relativamente allo studio di due soli casi.

Decisi dal canto mio di sperimentare solo in quei casi nei quali nessuna malattia pregressa o concomitante giustificasse il dubbio che a questa, piuttosto che alla infezione palustre, fosse dovuta la minorata azione del miocardio, cui per avventura avessi potuto mettere in evi-

denza: richiesi i tutti i casi clinici che riporto, l'esito positivo della ricerca nel sangue circolante dei parassiti endoglobulari. Nove dei dieci casi clinici, che illustro, furono da me seguiti nella sala Maggiorani dell'arcispedale di San Giovanni in Roma, nell'autunno del 1902.

Usai pella misurazione sistematica della pressione arteriosa lo sfigmomanometro del Riva-Rocci (17), applicando scrupolosamente quei precetti tecnici che l'autore medesimo indicò in una sua pubblicazione (18). Misurai la pressione sistematicamente due volte al giorno sempre alle medesime ore lontane dai pasti, e scelte tra quelle in cui le sale erano più tranquille; ho io stesso preparato gli infusi di digitale somministrati con polvere recente fornitami dal Merck. Le iniezioni di chinino furono fatte con soluzione di bicloridrato ed ogni centimetro cubo di soluzione corrisponde a centigrammi 60 del sale; una iniezione di caffeina era di centigrammi 20.

Delle storie cliniche trascrivo solo un breve sunto, pur avvertendo che l'esame oggettivo fu sempre raccolto colla cura più diligente; l'esame delle urine fatto per tutti i malati più volte, diede sempre risultati negativi circa la presenza dell'albumina, dello zucchero e dei pigmenti biliari.

Riguardo all'importante quesito, di sapere cioè quale pressione debba ritenersi normale negli individui sani, è d'uopo che dica per gli adulti ho tenuto presenti le cifre date dallo stesso Riva-Rocci (19) attenendomi alle minori tra esse, trattandosi nei miei casi di persone di sesso femminile: e pei bambini fino al 13° anno d'età mi servirono invece i valori dati dalla dott. Linita Beretta (20), in un suo recente lavoro e che rappresentano la media prevalente in un numero molto ragguardevole di bambini sani.

Caso clinico n. 1.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — P... M... di anni 18, contadina, nubile. Proviene dall'Agro, ove accudì durante l'estate ai lavori campestri. Non fu mai prima d'ora affetta da febbri malariche, nè sofferse fin qui altre malattie; neppure sembra aver superati i comuni esantemi dell'infanzia. Da 15 giorni ha febbre, che le sopravvenne la prima volta a freddo e le svanì con sudore; seguitò a tipo quotidiano.

Esame obbiettivo (21 ottobre 1902). — Costituzione, sviluppo generale somatico superiori alla norma: stato della nutrizione ottimo; abbondante il pannicolo adiposo sottocutaneo.

Lingua non impatinata; nulla di notevole all'esame degli organi interni, salvo che la milza è tumefatta e palpabile sotto l'arco costale.

Diario. — Entrata il giorno 21 con febbre a 40°, l'esame del sangue circolante dimostrò la presenza nelle emazie delle amebe delle febbri estivo-autunnali; in seguito ad energica cura con iniezioni sottocutanee di chinino, la febbre cede completamente dopo qualche giorno.

La *pressione*, che venne misurata a malata apiretica, dà come media

mm. 128-130 Hg.; mentre la pressione di un individuo normale nelle stesse condizioni di sesso e di età è in media di mm. 120. La spiegazione di tal fatto credo potersi trovare nello eccezionale sviluppo corporeo e nella fortissima costituzione della malata. La prima somministrazione di digitale (gm. 1 in infuso) eleva la pressione di mm. 5; altri centgm. 50 del farmaco, dati 16 ore dopo, l'innalzano di altri mm. 5. La pressione però torna a mm. 128 appena 10 ore dopo.

Caso clinico n. 2.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — D. F., di anni 10, piccola contadina dell'Agro: pare non sia stata mai malata, nè abbia mai sofferto febbri malariche. Da due giorni ha forte febbre, che si iniziò a caldo, senza brividi di freddo.

Esame obbiettivo (3 ottobre 1902). — Costituzione regolare: statura e sviluppo scheletrico normali, pannicolo adiposo scarso. Ha cefalea, lieve tosse, dolore forte, bruciante alla gola, esacerbantesi nell'atto della deglutizione. Stipsi; appetito conservato. Lingua impatinata; faringe, velopendolo, tonsille, tumefatti ed arrossati. Polmoni, cuore, fegato normali; milza tumefatta, palpabile sotto l'arco costale.

Diario. — Entrata con febbre a 39°. 4, delirio, cefalea. La ricerca parassitologica nel sangue circolante riesce ripetutamente negativa nei primi tre giorni di degenza; durante i quali, opportunamente curati, vanno scomparendo i fatti a carico del faringe. Al 4° giorno l'esame del sangue dà risultato positivo. Si prosegue energicamente la cura, già iniziata, delle iniezioni di chinino, e dopo alcuni giorni, queste riescono a vincere gli accessi febbrili.

Intanto la sistematica misurazione della *pressione* arteriosa dà costantemente il tasso di mm. 90 Hg.: cioè mm. 30 in meno della media prevalente nel sano della stessa età, che è di mm. 120.

La prima somministrazione di tintura di Strofanto (5 goccie) non dà nessun aumento della pressione; la seconda, stessa dose, l'eleva di mm. 5; la terza pure di 5 goccie, porta l'aumento della pressione a mm. 6; aumento che si mantiene per 48 ore, dopo le quali si torna alla media di mm. 90 Hg.

Caso clinico n. 3.

Diagnosi clinica. Infezione malarica; febbre quartana. — D. P., di anni 12; proviene da Ponte Milvio. Narra che da circa un mese è tormentata da febbri, che, dice l'A., le vengono a giorni alterni, e presentano i soliti caratteri delle febbri palustri. Gli accessi febbrili si iniziano verso notte. La madre, interrogata qualche giorno dopo, afferma che la figlia godè sempre di una salute perfetta.

Esame obbiettivo (29 settembre 1902). — Costituzione piuttosto gracile; statura superiore alla norma della sua età; scarso il pannicolo adiposo. Lingua non impatinata; polmoni normali. Cuore: nulla di abnorme alla ispezione; le aree plessiche sono nei limiti normali, toni conservati normali per ritmo, frequenza, numero su tutti i focolai: alla polmonare si ode un soffio sistolico dolce, di natura anorganica. Fegato normale. Milza tumefatta, palpabile sotto l'arco costale.

Diario. — Entra con febbre a 38°. 1: l'esame del sangue circolante dimostra subito nelle emazie i parassiti della quartana.

La febbre cede ben presto a somministrazione di bicloridrato di chinino per via orale.

Le misurazioni sistematiche della *pressione* arteriosa, eseguite quando l'A. era già tornata apiretica, danno come sua media mm. 97 Hg.: una diminuzione quindi di mm. 22 sulla pressione media prevalente nel sano della stessa età, che è di mm. 120 Hg.

La somministrazione, una prima volta, di ctgm. 50 di digitale in infuso, che deve consumare frazionatamente in 12 ore, dà, dopo sole 4 ore dal suo inizio, un innalzamento di mm. 20: la pressione va diminuendo fino a ritornare al tasso primitivo in 24 ore.

La seconda somministrazione di digitale (0. 75 gm.) eleva la pressione di soli mm. 13; la terza (ctgm. 50) soltanto di mm. 7; questi due innalzamenti sono meno duraturi del primo.

Caso clinico n. 4.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — S. M., di anni 16, contadina, nubile. Proviene da fuori Porta Pia. Non fu mai malata ed afferma di non aver mai sofferto febbri malariche. Narra che da circa un mese e mezzo è soggetta a febbri quotidiane, che le sopraggiungono a freddo e la lasciano con forte sudore: prese chinino e fu anche ricoverata per 9 giorni in questo ospedale; tornata ai lavori campestri ammalò nuovamente.

Esame obbiettivo (2 ottobre 1902). — Costituzione regolare; statura superiore alla normale; stato della nutrizione generale discreto. Mucose visibili del viso pallide. Lingua leggermente impatinata. Cuore, polmoni, fegato, normali. Milza tumefatta, palpabile sotto l'arco costale.

Diario. — Entra con febbre a 38°. 5: il primo esame del sangue circolante riesce positivo quanto alla presenza dei parassiti endoglobulari delle febbri estivo-autunnali. La cura energica e pronta delle iniezioni di chinino vale a troncare gli accessi, e, continuata, a vincere completamente l'infezione. La *pressione*, misurata sistematicamente per più giorni di seguito, ed a malata apiretica, dà una media di mm. 117 Hg.: cioè si mostra press'a poco quella dei sani della stessa età e sesso, che è di mm. 120.

La somministrazione molto prolungata (durata 14 ore) di un grammo di digitale in infuso, eleva la pressione di mm. 8: dopo 24 ore dalla massima elevazione, ritorna al tasso primitivo.

Caso clinico n. 5.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — C. R., di anni 44, contadina, maritata con prole. Proviene da fuori Porta Portese. Non fu mai malata, nè malarica. Due mesi or sono (agosto) sofferse quattro febbri, che la colsero a giorni alterni, con forti brividi di freddo e dileguarono con copioso sudore.

Tornatele le febbri dopo qualche giorno, entrò in questo ospedale, ove fu chininizzata, ma onde volle uscire non guarita. Ridatasi ai lavori campestri, le febbri le sopravvenivano coi riferiti caratteri, ma a periodi irregolari; quantunque l'inferma prendesse molto chinino. Finito il suo impegno col padrone rientra in questo ospedale.

Esame obbiettivo. (8 ottobre 1902). — L'I. si lagna di grande spossatezza. Costituzione, sviluppo scheletrico regolari. Stato della nutrizione

generale alquanto scaduto; scarso il pannicolo adiposo. Mucose del volto pallide. Lingua non impatinata. Polmoni, cuore, fegato pure normali. La milza giunge quasi sino alla linea ombellicale trasversa; è indolente alla palpazione.

Diario. — Entrata con febbre a 38°, due esami del sangue circolante riescono negativi; intanto la febbre tocca i 39°.5. Solo il giorno dopo il suo ingresso si riesce a dimostrare nelle emazie la presenza delle amebe delle febbri estivo-autunnali. Malgrado ripetute iniezioni di chinino gli accessi febbrili continuano fino al giorno 14: la temperatura nel frattempo toccò spesso i 39, ma non li superò.

Intanto si misura sistematicamente la *pressione*, la quale, sia durante gli accessi, che nei periodi intermedi, si mostra costante al tasso di mm. 112 Hg. Ora, ritenendo come cifra normale nel sesso e per l'età della malata, quella di mm. 132, notiamo nel nostro caso una ipotensione di mm. 20. Iniezioni metodiche di caffeina (una ogni 4 ore), talora alternate con quelle di olio canforato, più una ipodermoclisi di cmc. 600 di soluzione fisiol. di NaCl, continuate per un periodo di 5 giorni non riescono ad innalzare la pressione che di mm. 13-15 Hg.: cioè la portano a 127, vale a dire a 5 mm. sotto la cifra che rappresenta la media normale. Sospese le iniezioni, la pressione si abbassa rapidamente di nuovo.

Caso clinico n. 6.

Diagnosi clinica. Infezione malarica; terzana primaverile. — T. U., di anni 11, scolaro, da Pavia. Nulla di notevole nel gentilizio. Il malato a quattro anni sofferse di difterite, dalla quale guarì completamente; a 7 anni fu colto da morbillo, che superò bene. Fu sempre gracile e malaticcio. Da circa 50 giorni l'A., che prima stava discretamente, fu assalito da febbri, che si iniziavano con brivido e svanivano qualche ora dopo con profuso sudore; la febbre continuò per circa un mese a tipo terzanario, quantunque il piccolo infermo intraprendesse una cura.

Dopo questo tempo la febbre da terzana si mutò in quotidiana mantenendo i medesimi caratteri di prima.

Esame obbiettivo. (Pavia 12 maggio 1902). — Costituzione gracile ma regolare; pannicolo adiposo scarso. Mucose del viso e cute pallide. Lingua paniosa.

Polmoni, cuore, fegato normali. Milza tumefatta, palpabile.

Diario. — Entra con febbre a 39°. 1, e l'esame del sangue circolante, tosto praticato, dimostra la presenza dei parassiti della terzana primaverile in atto.

La somministrazione di dosi adatte di bisolfato di chinino per bocca, riesce a troncare, dopo qualche giorno, completamente gli accessi febbrili. La *pressione* media dell'infermo, accuratamente e sistematicamente misurata, per parecchi giorni, dà il tasso di mm. 97 Hg.: esiste quindi una ipotensione arteriosa di mm. 23, poichè la pressione media prevalente nel sano della stessa età è di mm. 120 Hg.

Una prima volta si somministra 1 gm. di digitale in infuso, che consuma in 24 ore: dopo 20 ore dall'inizio di tale somministrazione si nota una elevazione di mm. 10, che si perde dopo circa 48 ore. Tornata la pressione a 100 mm., nella seconda somministrazione (ctgm. 75 durano 17 ore) si ottiene una elevazione di mm. 17, che scompare dopo circa 60 ore.: la terza (ctgm. 50, durata 4 ore) non ottiene che un aumento di mm. 8.

CASO CLINICO N. 7.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — Anemia. B. G., d'anni 18, contadina, nubile. Proviene da Pratica di Mare. Ebbe sempre mestruazioni regolari per periodo e per durata dall'età di 14 anni; però in quantità minore del normale. Non fu mai malata se non di febbri palustri: tutti gli anni, dall'infanzia, lavorando in campagna, l'ammalata è andata soggetta a febbri malariche, che la travagliavano tutta l'estate e tutto l'autunno, salvo qualche periodo di tregua. Da 22 giorni ha febbre a tipo terzanario subcontinuo, coi noti caratteri. Prese chinino somministratole dai medici della Croce rossa.

Esame obbiettivo. (19 ottobre 1902). — Costituzione e sviluppo scheletrico regolari, masse muscolari bene sviluppate e toniche, pannicolo adiposo scarso, cute pallida. Mucose del volto anemiche, lingua leggermente impatinata.

Polmoni sani. Cuore nei limiti normali: alla ascoltazione si odono i toni conservati su tutti i focolai; un soffio dolce anemico segue il primo tono alla punta e sui focolai della base. Non esiste rumor di trottola alle giugulari. Fegato nei limiti normali. Milza tumefatta, palpabile tre dita sotto l'arco costale.

Hb. = 60 per cento (Fleischl). Globuli rossi = 2,990,000 (Thoma-Zeiss).

Entra con febbre a 39°. 8; l'esame del sangue dimostra nelle emazie la presenza delle amebe delle febbri estivo-autunnali. Le iniezioni di chinino che si iniziano subito e che si ripetono energicamente, fanno cessare gli accessi dopo pochi giorni, e vincono completamente l'infezione: però durante tutto il tempo che l'ammalata rimase nell'ospedale le si somministrarono dosi adatte di chinino per bocca.

La somministrazione frazionata (12 ore) di gm. 1 di digitalein infuso, ottiene una elevazione della pressione che raggiunge il massimo di mm. 8 Hg. d'aumento sulla media dell'ammalata 16 ore dopo che tutto il farmaco era stato preso: il polso si mantiene ritmico, ma le singole pulsazioni si mostrano tra loro ineguali per forza.

La pressione media della A. si mostrò, in ripetute sistematiche misurazioni di mm. 116 Hg.: mentre la media normale nel sano della stessa età e dello stesso sesso è di mm. 120: esisteva quindi una ipotensione di valore minimo.

CASO CLINICO N. 8.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — A.. T... di anni 7. La madre della piccola ammalata racconta che questa superò felicemente il morbillo a 18 mesi, e che d'allora in poi stette sempre bene, fino a 14 mesi or sono (luglio 1901) nel qual tempo andando in campagna colla madre, fu colta da febbri malariche. Da quel tempo si può dire che non ne sia stata mai completamente lasciata, di modo che entrò, uscì e rientrò più volte in questo spedale.

Esame obbiettivo (1° ottobre 1902). — Costituzione robustissima: sviluppo somatico superiore a quello che suole riscontrarsi in tale età. Lingua leggermente impatinata. Polmoni, cuore, fegato, normali. Milza tumefatta, palpabile a tre dita trasverse sotto l'ombellico.

Diario. — Entra in sala apiretica; l'esame del sangue dimostra tuttavia che vi è in atto una infezione malarica estivo-autunnale. Ebbe durante i primi giorni di degenza lievi ed irregolari accessi febbrili, vinti

completamente da iniezioni di chinino prima, da dosi congrue di euchinina poi.

Numerose misurazioni metodiche della pressione danno per la A. una media di mm. 94 Hg.; mentre la media prevalente nel sano della stessa età è di mm. 98. In una prima somministrazione di digitale (centgm. 40 in infuso, durata 15 ore) si verifica un innalzamento della pressione già rilevabile dopo 6 ore e che tocca il massimo 28 ore dopo con una ascesa di millimetri 14.

Il polso è valido, scoccante, con qualche intermittenza.

Altri 50 centgm. di digitale in infuso (somministrazione durata 16 ore) elevano la pressione di soli mm. 11 sulla media dell'A. Il polso è sotto più aspetti irregolare; certi momenti sembra celere e frequente; altri tardo e raro; ha qualche intermittenza.

Caso clinico n. 9.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale. — S... M... di anni 43, da Palestrina. Non sofferse mai malattie di qualche entità: ai primi di luglio si recò a Ladispoli per servire in uno stabilimento di bagni, ed alla metà dello stesso mese fu colta da febbri, iniziatesi con brividi di freddo, e che si presentavano a periodi irregolari. Da allora, malgrado che prendesse molto chinino, non stette più bene; le febbri dal 9 settembre si fecero quotidiane, dandole anche dolori vaghi alla gabbia toracica, ai quali si aggiunsero tosse forte, insistente, senza espettorato, e senso di grande spossatezza. Tali disturbi accusa entrando in questo spedale.

Esame obbiettivo (2 ottobre 1902). — Costituzione regolare, lingua non impatinata. Cuore, fegato, normali. Polmoni: segni fisici d'un catarro dei grossi bronchi, specie a sinistra. Milza tumefatta, palpabile.

Diario. — Entra in sala apiretica; l'esame del sangue riesce positivo solo qualche giorno dopo il suo ingresso. Nei primi giorni di degenza è colta da lievi ed irregolari accessi febbrili, troncati da iniezioni ripetute di chinino, che si erano iniziate sin dal primo giorno di degenza, e che si continuarono per tutto il tempo della medesima. La pressione dà come media di numerose e metodiche misurazioni la cifra di mm. 105 Hg.

La media delle persone sane dello stesso sesso ed età è di mm. 132; si ha quindi una ipotensione di mm. 20 Hg. La prima somministrazione frazionata di digitale in infuso (gm. 1; durata 22 ore) eleva la pressione di mm. 13; questa ritorna al tasso primitivo dopo 24 ore; una seconda ed una terza dose (rispettivamente: grammi 1 ed 1.50) si mostrano inefficaci.

Caso clinico n. 10.

Diagnosi clinica. Infezione malarica estivo-autunnale: perniciosa colerica. — Di V... F..., d'anni 40, campagnuola. L'ammalata nulla sa dire intorno al suo gentilizio; solo che le mancarono padre e madre in tenera età. Essa non sofferse mai malattie gravi ed accudì sempre ai lavori campestri. Tutti gli anni, a memoria dell'ammalata, fu presa da febbri malariche, delle quali guarì però sempre in breve tempo. Nel mese di agosto di quest'anno lavorò tre giorni ad Ostia, ove contrasse le febbri; erano a tipo quotidiano e furono vinte dalle cure prodigatele in questo spedale. Uscitane, tornò ai campi, presso Maccarese, ove ricadde malata; queste

febbri pure erano quotidiane, e si accompagnavano a vomiti ed a diarree gravissime; tornata allo spedale fu colta da un attacco di perniciosa a tipo algido. Guaritane, vi ritornò ai primi di settembre. Rimessasi alquanto, e lavorando di nuovo a Maccarese, la riprese la febbre; questa si presenta quotidianamente verso sera, accompagnata da vomito e da diarrea. Per questo viene accettata un'altra volta nello spedale.

Esame obbiettivo (21 settembre 1902). — L'ammalata ha senso di debolezza estrema; cefalea gravativa; sete intensa. Appetito scomparso, nausee, vomito e diarrea.

Costituzione e sviluppo scheletrico regolari: flaccide le masse muscolari, pannicolo adiposo scarsissimo; cute secca, di colorito bruno subitterico; mucose del viso pallide; lingua non impatinata.

Polmoni sani. Cuore: aree plessiche un po' ingrandite *in toto*: toni deboli, profondi: il primo è accompagnato alla base da un rumore di soffio dolce.

Fegato normale. Milza tumefata, palpabile in corrispondenza della linea ombellicale trasversa.

Diario. — Nei primi giorni di degenza, durante i quali la febbre fu sempre alta e toccò anche i 40°, l'esame del sangue fu sempre negativo. Solo al quarto giorno mostrò la presenza delle piccole amebe delle febbri estivo-autunnali entro le emazie. Nello stesso giorno ha un accesso di perniciosa: è colta da brividi intensissimi, da vomito infrenabile, perdita involontaria di feci diarroiche. La diarrea continua infrenabile dalle ore 17 fino alle 22; in quest'ora si presentano fenomeni di collasso: polso filiforme, ipotermia; verso mezzanotte il polso scompare alla radiale ed alla omerale, tanto che si teme fortemente per la vita della malata.

Ma a poco a poco questa si riprende, in virtù dei mezzi terapeutici che verranno accennati più innanzi. Il vomito e la diarrea continuano il giorno seguente, mentre l'ammalata è apiretica: vanno poi man mano scomparendo, fino a cessare del tutto. È inutile dire che fino dal primo giorno dell'ingresso dell'ammalata fu fatta un'energica cura di iniezioni di chinino.

La pressione media dell'A. si mostrò a mm. 95 Hg.; quella dei sani della stessa età e sesso è di mm. 132. Durante l'attacco gravissimo di perniciosa colerica, la somministrazione nelle 24 ore di gm. 1.60 di caffeina per iniezione ipodermica, di cmc. 8 di etere, di cmc. 1200 di ipodermoclisi di soluzione fisiologica, scongiurò il pericolo imminente e condusse la pressione da mm. 95 a 125; essa si mantiene poi sui mm. 115 mediante la somministrazione sotto cute di centgm. 20 di caffeina ogni 4 ore; sospesa la quale la pressione torna a cadere a mm. 90. Si comincia allora a sperimentare la digitale. Il primo grammo, consumato in 24 ore, eleva la pressione di mm. 17; il secondo grammo e mezzo, da mm. 100, cui era tornata, la restituisce a mm. 115; lasciata a sè ricade a mm. 96-97, quantunque la malata si senta benissimo e chieda di essere dimessa dall'ospedale.

CONCLUSIONI.

Dall'esame dei 10 casi clinici, che precedono, mi sembra di poter trarre le seguenti conclusioni:

1° Anche nell'infezione malarica si verifica una ipotensione arteriosa, di grado talora lieve (casi IV, VII, VIII); talora e più spesso notevole (casi II, III, V, VI, IX, X). L'entità della ipotensione sembra essere in rapporto, tanto colla durata della malattia, quanto, e molto più, colla

diversa resistenza organica dei singoli individui; non sembra invece in rapporto colla varietà parassitaria delle amebe circolanti del sangue.

2° Il miocardio dei malarici reagisce ai cardiocinetici, tanto del gruppo dei rimedi vascolari (casi V, X), quanto del gruppo della digitale.

3° (L'aumento di pressione indotto nel sano dalla somministrazione di digitale non fu mai in modo preciso determinato; Sophie Frenkel ha riscontrato in media un aumento di mm. 30 Hg. (21); contraddittori ed incerti sono invece i risultati di Heike (22); da accurate ricerche eseguite coll'apparecchio del Riva-Rocci nella Clinica medica del prof. Forlanini, e raccolte in un lavoro tuttora inedito, sembra accertato che tale aumento nei sani oscilli tra i 20 ed i 25 mm. Hg.).

Tenendo come esatte queste cifre, vediamo che nei malarici si ha una reazione sempre minore che nei sani; in alcuni anzi addirittura trascurabile (casi I, II, IV, VII); in altri più sensibile (casi III, VI, X); però non mai superiore ai 20 mm. Hg., anche pelle dosi più elevate del farmaco. È degno di rilievo inoltre il fatto, che appunto là, ove si riscontrò l'ipotensione più lieve, ivi il cardiocinetico abbia esplicato la sua azione in minor grado (casi I, IV, VII).

4° L'innalzamento della pressione dovuto ai cardiocinetici fu sempre labile e poco duraturo. Mentre si sa, ad esempio, che nei sani l'azione della digitale sulla pressione arteriosa (dosi di 0,80 - 1 gm.; date anche una sol volta) si mantiene parecchi giorni, nei malarici questa non durò mai più di 48 ore.

Pavia, luglio 1903.

BIBLIOGRAFIA.

1. V. lavoro di Orlandi.
2. Sciolla e Trovati. *Ricerche sperimentali sull'azione tossica del sangue nei pneumonici ed in altre malattie infettive.* Archivio Italiano di Clinica medica, 1889.
3. E. Orlandi. *L'azione dei tossici batterici sul miocardio.* Pubbl. degli anni 1896-1898 della Clin. med. prop. dell'Università di Torino.
4. G. Reynaud. *L'hypotension artérielle et sa valeur clinique dans les états toxiques et infectieux.* Thèse de Paris, 1901.
5. Gilbert e Castaigne. Soc. de Biologie. 29 luglio 1899.
6. M. Foà. *Studio della pressione arteriosa nella pneumonite.* Gazzetta Medica italiana, 1903.
7. Carlo Forlanini. *Della insufficienza miocardica.* Atti dell'VIII Congresso Medicina Interna. Roma, ottobre 1896.
8. Carlo Forlanini. *Note di terapia col rene succenturiato.* Pubbl. della Clin. Med., ecc., ecc., anni 1896-98.
9. Citato da Reynaud.
10. François e Reynaud. Soc. de Biologie, 29 luglio 1899.
11. Huchard. *Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte.* T. 1°, 1899.
12. Alezais e François. Revue de médecine, 1899, pag. 88-109.
13. Villeneuve. Thèse de Montpellier, 1899.
14. Gumprecht. *Experim. und Klinische Pruefung des Riva-Rocci'schen Sphyg.* Zeitschrift fuer Klinische Medicin, 1900, Bd. 39.
15. Friedmann. *Jahrb. der Kinderheilkunde.* 1893.
16. Hensen. *Beitrage zur Physiologie und Pathologie des Blutdruckes.* Deutsches Archiv fuer Klin. Med., Bd. 47.
17. S. Riva-Rocci. *Di un nuovo sfigmomanometro.* Pubbl. degli anni, ecc., ecc.
18. Id. *La tecnica della sfigmomanometria.* Ibidem.
19. Id. La Clinica Chirurgica, n. 11, 1900.
20. Dott. Linita Beretta. *Della tensione arteriosa nei bambini sani nelle loro diverse età,* ecc., ecc. La Clinica Medica Italiana, anno LXII, 1903.
21. Sophie Frenkel. *Blutdruck am Menschen nach Digitalis.* Deut. Archiv fuer Klin. Med., 1890.
22. Heike. *Blutdruck-messungen nach Fera-breichung von Digitalis ausgefuehrt mitteltst des Riva-Rocci'schen Sphygm.* Halle, 1901.
23. Pech. *Dauer der Digitalis-Wirkung.* Wiener Med. Wochenschr., 1894, n. 38.

III.

ISTITUTO PER LO STUDIO E LA CURA DELLE MALATTIE INFETTIVE
Direttore prof. MARAGLIANO

Di un estratto oleoso a freddo dei bacilli della tubercolosi e della sua azione

per il dottor MARCO SCIALLERO.

Le più grandi e geniali conquiste della scienza medica moderna, i sieri specifici, l'immunizzazione, si trovano ancora ad uno stato dirò così, vergine, lontano da quel grado di perfezione che ora appena si va delineando. Ciò, pel fatto che gli elementi di cui ci serviamo, non sono semplici, ma assai complessi; in parte solo specifici, in gran parte più, o meno generici. Sicchè quando noi a scopo immunizzante, inoculiamo in un animale un dato batterio, non si destano in esso soltanto materiali opposti propriamente specifici, ma ancora materiali ed energie di reazione non ben determinate. Così per citare una manifestazione inattesa, si può anche osservare il potere di agglutinare la cultura di bacilli tubercolari, posseduto dal siero di un cavallo, aumentare dopo l'immunizzazione difterica; risultato, questo, cui non si mirava. Ora, poichè le energie organiche sono e devono essere limitate, ho fatto e vado facendo una collana di pazienti ricerche, per vedere quale parte degli elementi costitutivi di un dato batterio, sia più conveniente allo scopo ricercato.

A proposito della tubercolosi, fino ad oggi erano state usate le tossine, varie proteine più, o meno gliceriche ed acquose, i bacilli morti, o relativamente indeboliti, sostanze tutte assai complesse.

I bacilli della tubercolosi, è noto, contengono una sostanza grassa, che è altamente tossica, e prende la colorazione specifica del bacillo tubercolare, mentre poi il bacillo esaurito, che ha servito per l'estrazione, non conserva più la caratteristica della colorazione, ma assume anche il comune bleu di metilene. Fatto pure da me, per altra via riscontrato, e pubblicato nei lavori del VI Congresso regionale Ligure di medicina del 1900.

Ora ho fatto un estratto oleoso del bacillo della tubercolosi che deve contenere questa sostanza grassa ed altre della serie delle mieline, lecitine, ecc., ad uno stato per quanto è possibile vicino a quello in cui si trovano nella cellula vivente, ma non contiene albumine. Infatti non dà intorbidamenti nè precipitati, nè coll'aggiunta di acidi, nè col calore. La sua reazione è neutra. E poichè ciò non si può ottenere a cellula integra, come sarebbe desiderabile, e d'altra parte le comuni manovre chimiche e fisiche, o pervertono, o distruggono i normali componenti integrali, ho operato a freddo, alla temperatura ambiente; riducendo il coefficiente fisico alla pura contusione e il coefficiente chimico ad un eccipiente al massimo indifferente e conservatore. Per questo usai olio di ulivo purissimo preparato con metodo speciale.

I grassi iniettati nell'organismo, vengono riassorbiti con relativa lentezza, e ciò secondo me mi avvicinava all'andamento del processo di questa infezione.

Ecco come ho proceduto nella preparazione dell'estratto.

Raccolti sopra filtro i bacilli di culture virulente in brodo glicerinato, li ho leggermente lavati con soluzione di soda all'1 % e quindi con acqua distillata fino a reazione neutra. Trattato quindi questo materiale coll'olio dianzi detto, l'ho filtrato. Al doppio scopo poi di facilitare la filtrazione, e raccogliere maggior parte dell'estratto che rimarrebbe aderente ai bacilli, ho aggiunto etere. Questo etere, però, avvenuta la filtrazione, l'ho ritolto facendolo evaporare nel vuoto, mentre il prodotto veniva mantenuto alla temperatura ambiente. Avendo ottenuto in saggi preliminari analoghi risultati dal 1° e dal 2° filtrato, li ho uniti insieme. Ne risulta un liquido oleoso, limpido, piuttosto denso.

Una cosa anzitutto era a vedersi: se questo estratto contiene realmente qualche cosa, ossia se è tossico (il titolo poi della tossicità può variare col grado di concentrazione); a quest'uopo ho iniettato a cavie 2 centimetri cubici del prodotto in questione.

DATA	Cavia *A*		Cavia *B*	
	Peso	Temperatura	Peso	Temperatura
Marzo 1903.				
Giorno 15	Gm. 318 iniezione dell'estratto oleoso	38°	Gm. 390 iniezione dell'estratto oleoso	37°. 5
» 16	Gm. 318	38°. 1	Gm. 390	37°. 4
» 17	» 310	38.° 7	» 385	38°. 1
» 18	» 290	38°. 9	» 380	38°
» 19	» 280	39°	» 370	38°. 1
» 20	» 290	38°	» 365	38°. 2
» 22	» 250	36°. 8	» 355	38°. 1
» 24	» 220	36°	» 360	37°. 5
» 26	+		» 350	37°
» 28			» 340	37°. 2
» 29			» 320	36°
			+	

Come era da prevedersi il processo ebbe un andamento lento e progressivo, si ebbe la morte degli animali in 9ª e 14ª giornata. L'autopsia delle due cavie fa osservare, nel punto di iniezione, i tessuti congesti, ed un residuo di poche goccioline di grasso, finissime, che surnuotano mescendosi al liquido siero-sanguinolento che geme pei successivi tagli praticati nei tessuti. Torno a torno, spicca una cospicua proliferazione di tessuti densi ed iperemici che evidentemente sono la risultante di un'energica reazione organica, la quale, data la relativa lentezza del riassorbimento, ha tentato di opporre una barriera all'invadere del nemico.

Detti tessuti ed ispessimenti sono molto compatti e cementano saldamente

insieme, i vari strati muscolari ed aponeurotici alla pelle, o al peritoneo. I ripetuti preparati istologici poi, convenientemente colorati e osservati al microscopio escludono la presenza di corpi bacillari.

L'apertura dei cavi toracico e addominale, completa la caratteristica della morte per veleno tubercolare, specie col cuore in diastole; la milza non da infezione e le capsule surrenali iperemiche, quasi nere.

Constatato così, che questo prodotto è tossico, e dà una sindrome fenomenologica tubercolare, volli esperire se l'azione sua si sommasse a quella della tubercolina e dei corpi bacillari, e a quale dei due maggiormente, onde dedurne sull'affinità. All'uopo ho iniettato grosse cavie con una dose non mortale dell'estratto in questione e precisamente con 1 cmc. Gli animali trattati in questo modo, presentano oscillazioni di temperatura di pochi decimi di grado e spesso in meno; il peso del corpo subisce una scossa più forte, diminuisce sensibilmente, la massima diminuzione si osserva in decima giornata e raggiunge in media 1/20 del peso iniziale. In questo periodo l'animale si mostra abbattuto, torpido e questo stadio appare più grave verso la sesta giornata. Quindi rapidamente le condizioni migliorano, ed in pochi giorni l'animale riacquista il suo peso, lo sorpassa e si sviluppa meglio di prima.

Ad animali trattati in questa maniera, ad epoca alquanto variabile dalla detta iniezione, ho iniettato i 3/5 della dose mortale di tubercolina titolata in maniera, che la dose mortale uccide circa in terza giornata, ed ottenni la morte degli animali nel giorno successivo.

Ad altre cavie sempre trattate nello stesso modo, ho iniettati i 3/5 della dose mortale di bacilli lavati e secchi, la cui dose mortale uccide la cavia nel periodo di circa 15 giorni, ed ottenni la morte in seconda giornata.

Ho potuto constatare così, che l'azione di questi veleni si somma e che ciò avviene in grado spiccato, più specialmente per i corpi bacillari. Ed evidentemente nella manifestazione dei fenomeni del secondo gruppo di esperienze hanno giocato due fattori: il potere batteriolitico che andava acquistando il siero dell'animale per effetto della prima iniezione, il repentino riassorbimento e di qui l'intossicazione acutissima.

Per contro questo prodotto non si somma ad altri veleni, ad esempio non si somma colla stricnina, anche a dose quasi mortale.

Interessava ora vedere se questo materiale fosse atto alla immunizzazione degli animali. È noto e razionale, che per le varie infezioni, nei primi momenti della immunizzazione attiva, generalmente scemi, anzichè aumentare la resistenza individuale, ora è naturale che questo] tempo variabile nelle forme, sia lungo nella tubercolosi; perciò non ho cimentato subito questo materiale di immunizzazione contro i bacilli virulenti. Ma dal maggio (1903) ho preparati gli animali (cavie) e mi sono contentato in primo tempo, di studiarne l'andamento del peso del corpo, temperatura, reazione locale, e sopratutto il potere agglutinante del siero, sulle colture omogenee del bacillo della tubercolosi col metodo Arloing-Courmonti

Il periodo delle iniezioni immunizzanti, ha variato da 40 giorni a due mesi e mezzo, e venne, per tutte le cavie sospeso il 10 agosto. Gli animali ricevettero da 7 a 11 cmc. di estratto diluito al 1/2.

Durante questo periodo il peso del corpo varia di poco, e presto s'innalza al disopra dell'iniziale. La temperatura non oscilla in media oltre un grado centigrado, e gli animali si mantengono relativamente vivaci. Dopo 7-15 giorni attorno al punto di ciascuna iniezione, si forma una tumefazione assai cospicua, che non ha molta tendenza ad ulcerarsi, eppoi grado a grado diminuisce.

Negli animali appositamente abbattuti, o morti incidentalmente, si osservano gli intensi fatti reattivi e proliferazione di tessuto interstiziale dianzi scritti. Qualche cosa, insomma, di attivamente reattivo, che si avvicina a quanto si osserva nelle graduali iniezioni di bacilli morti; mentre che nelle iniezioni di tubercoline, veleni tra l'altro prestamente assorbibili, e nelle iniezioni di bacilli vivi, pel predominio forse dell'azione deleteria e demolitrice, si inizia lo sbilancio e la cachessia, o la morte, prima che l'organismo possa prepararsi colla reazione, alla difesa.

Per studiare l'andamento del potere agglutinante del siero, ho praticato un salasso ad alcune cavie prima del trattamento, ed ho constatato che il loro siero dava un agglutinamento appena evidente a parti uguali di cultura, incerto 1:3.

Praticata una prima iniezione, in sesto giorno, ho praticata una seconda serie di salassi, ed il siero mi ha dato agglutinamenti positivi fino ad 1:5, 1:8, 1:10. Ho ripreso quindi l'immunizzazione, e il siero ricavato dopo tre mesi e mezzo mi ha dato agglutinamenti positivi fino ad 1:40, 1:50, 1:60. È un agglutinamento questo superiore a quello che generalmente dà un cavallo il cui siero possiede mille unità antitossiche per centimetro cubico.

Alle cavie, ch'io presumevo immunizzate e alle quali dal 10 agosto avevo sospeso ogni trattamento, alla metà di novembre iniettai un'ansa di bacilli vivi sotto alla pelle del fianco.

La temperatura si elevò di un grado e mezzo nella seconda e terza giornata, per riaccostarsi poi alla norma. Il peso scemò alquanto specie verso il 12° e 15° giorno, poi riprese la curva ascendente. Localmente si produsse una forte tumefazione dura, che in due delle tre cavie si ulcerò e diede luogo ad una escara guarita in circa 40 giorni. Nella terza cavia la tumefazione col tempo si ridusse di volume. Al principio del nuovo anno tutte le cavie ammalarono per infezione propagata da una gabbia di conigli vicini, di una malattia della pelle. Non ostante ciò lo stato degli animali si mantenne buono, il peso del corpo alto.

Il 20 febbraio ne ho abbattute due. L'autopsia dimostrò che non vi era in nessuna delle due diffusione del processo tubercolare, neanche ai gangli prossimiori; in una delle due, quella cui la tumefazione non s'era eliminata per l'escara si riscontravano bacilli, ancora colorabili nel punto di iniezione. L'altra cavia ai 20 di marzo viveva ancora, e pesava gm. 560, mentre all'inizio del trattamento ne pesava solo 380.

Da questi primi saggi, mi pare risulti: che è possibile ricavare un estratto oleoso a freddo del bacillo della tubercolosi; che questo prodottosi mostra assai atto ed efficace a scopo immunizzante.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno XI. Roma, dicembre 1904 Vol. XI-M. (fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO ZOOLOGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal Prof. A. CARRUCCIO

Sulla patogenesi dell' anemia da anchylostoma. (1)

pel dottor GIULIO ALESSANDRINI

Primo aiuto e libero docente di parassitologia medica nella R. Università di Roma

Due sono al giorno d'oggi le ipotesi ammesse per spiegare la genesi della anchilostomo-anemia (anchilostomiasi, uncinariosi).

L'una che la fa dipendere dalle perdite continuate di sangue; l'altra da una intossicazione prodotta o direttamente dal parassita per la produzione di speciali sostanze tossiche, o indirettamente per le alterazioni che subisce il chimismo gastro-intestinale per la presenza di esso nel tubo digerente.

Primo ad ammettere l'idea della genesi da sottrazione di sangue fu lo stesso Dubini, scopritore del verme. Egli, riscontrando nella mucosa del duodeno una fine picchiettatura emorragica, osservando il colorito rossastro del parassita ed il suo intestino colorato in nero per la presenza di sangue ingerito, pensò che l'anemia dipendesse in parte per la sottrazione diretta del sangue, in parte per lo stillicidio che continua dopo il distacco del parassita.

(1) Questo capitolo « sulla Patogenesi dell'anemia da anchylostoma » è estratto dal lavoro « sulla Biologia degli anchylostomi », presentato nel marzo 1904 per libera docenza in parassitologia medica e comunicato in aprile alla Società zoologica italiana.

Questa teoria, come quella più facile a concepirsi e come la più verosimile, ebbe ed ha ancora al giorno d'oggi non pochi seguaci, quantunque molte obbiezioni possano farsi ai sostenitori di tale ipotesi. Infatti se l'anemia dipendesse esclusivamente da sottrazione e perdita di sangue, essa dovrebbe essere proporzionata al numero di parassiti che si trovano nell'intestino e siccome questo numero è, dopo le osservazioni del Grassi e del Leichtenstern, in relazione col numero delle uova che si riscontrano nelle feccie, si deve concludere che ad un reperto microscopico di numerose uova, deve corrispondere un'anemia molto grave. Ma da ulteriori studi e dalle conclusioni alle quali giunsero Ernesto Parona, Leichtenstern, Grassi, Tenholt, Zinn e Jacoby si dedusse che non vi è una relazione costante fra il numero di questi parassiti e la gravità della anemia ; che la presenza di sangue nelle feccie non sempre è constatabile ; che molte volte riescono infruttuose le ricerche dell'ematina e quelle dei cristalli di emina e che non sempre si rinvengono ecchimosi od altre lesioni nell'intestino, le quali facciano pensare ad una perdita più o meno recente di sangue. Alle volte anzi un'anemia gravissima è consecutiva ad un numero esiguo di vermi.

Si pensò allora che anche un numero esiguo di anchilostomi può produrre numerose lesioni e numerose sottrazioni di sangue, specialmente con il cambiare frequente di sede, ciò che più specialmente avviene all'epoca dell'accoppiamento. Ma a ciò si obbietta facilmente che, per quanto sangue possano sottrarre i parassiti e per quante nuove lesioni possano produrre con il frequente cambiare di posto, questa sottrazione sarà certo incalcolabile specialmente se si tien conto che, sia in diversi stati morbosi, sia in casi fortuiti si hanno alle volte emorragie veramente considerevoli senza arrivare allo stato di anemia che produce l'anchilostoma.

Il Perroncito ammise che alla genesi dell'anemia contribuisse la presenza nell'intestino dell'*Anguillula intestinalis* ; ma questa convivenza non esiste sempre e gli studi del Tomasselli e del Previtera contradissero questa ipotesi. D'altra parte io ho potuto osservare qui in Roma, nell'Ospedale di Santo Spirito, un malato, proveniente dal Brasile, affetto da anchilostomo-anemia, nelle cui feci rinvenni anche un numero straordinario di anguillule. In questo caso il grado di anemia era leggerissimo ed in pochissimo tempo, avvenuta l'espulsione degli anchilostomi e sottoposto l'infermo a cura ferruginosa, si riebbe completamente dal male, quantunque, tenuto in seguito da me in osservazione, continuassi a rinvenire abbondantissime nelle sue feccie le anguillule e non vi rinvenissi più uova di *Uncinaria duodenalis*.

In ogni caso un fatto di una importanza eccezionale sta contro coloro che vogliono ammettere come unica causa della anemia la sottrazione del sangue per parte del parassita e la perdita consecutiva al distacco di lui dalla parete intestinale: l'alterazione cioè dei corpuscoli rossi, che è sempre

costante nella anchilostomo-anemia e che è caratteristica delle malattie distruggitrici del sangue.

Fu appunto il De Giovanni, il quale, basandosi sul fatto che l'anchilostomiasi è sempre accompagnata da gravi alterazioni delle emazie, ciò che non avviene mai in seguito a semplici emorragie, pensò ad una cattiva influenza che poteva esercitare l'anchilostoma, sia indirettamente per causa di mutamenti che si determinano nell'indirizzo del chimismo della digestione, i cui prodotti non siano così atti ad una completa assimilazione, sia direttamente per la produzione di speciali sostanze tossiche, le quali agirebbero o inibendo, o disturbando i poteri rigeneratori del sangue, oppure recando gravi e progressive alterazioni alla massa sanguigna già costituita.

Per dimostrare la presenza di queste sostanze tossiche, i vari studiosi seguirono diverse vie. Gli uni, come il Lussana, ricercarono il veleno nelle urine, e vollero dimostrare la loro tossicità iniettandone gli estratti nei conigli. Altri si fondarono sulle alterazioni che si rinvengono nelle ricerche del ricambio materiale. Altri, infine, cercarono il potere tossico del siero stesso di ammalati di anchilostomiasi. Ora, sebbene i risultati finali di tutte queste ricerche conducano ad ammettere la presenza di un veleno, le conclusioni a cui giunsero i vari sperimentatori, non furono perfettamente concordi; anzi si può affermare che le une distruggono le altre.

Infatti, mentre il Lussana trova che l'iniezione di estratti urinosi di anchilostomiasici dà progressivo disfacimento delle emazie, con spiccata poichilocitosi e diminuzione di emoglobina, e nulla si riscontra con estratti urinosi avuti dopo la cura, o da quelli di persona affetta da altre malattie, il Crisafulli trova che ugualmente anemizzanti sono le urine di persone affette da catarro cronico dell'intestino e di persone sane.

Mentre l'Arslan conferma le esperienze del Lussana, l'Aporti più tardi, in seguito ad una serie di esperienze, conclude che egualmente anemizzanti sono: gli estratti di urine emesse da infermo di anchylostomia, sia prima della cura e sia durante la cura o a termine di essa; quelli di persona affetta di cloro-anemia; quelli di malata per *taenia solium*, e quelli di persona sana.

Le ricerche fatte sul ricambio materiale se sono concordi nell'ammettere che esso è alterato, e se possono essere interessanti per esperienze di laboratorio o di clinica, non mi sembra che di per sè sole giungano a risolvere il problema della genesi dell'anemia da anchilostoma. Non si può infatti avere un'eguale alterazione nel ricambio materiale in malattie tutto affatto diverse e per cause le più disparate?

Riguardo poi alle esperienze del Gabbi e Vadalà dirette a dimostrare il potere emolitico del siero di infermi per anchilostomia, se riuscirono positive ad essi sui conigli, riuscirono invece negative allo Schupfer e De

Rossi, i quali con un modo molto ingegnoso le istituirono sull'uomo *in vivo* e sul sangue *in vitro*.

Ora, ciò esposto, quantunque spesso insieme alla anchilostomiasi notiamo intensa urobilinuria e peptonuria (Reale, De Renzi) ciò che può convalidare l'ipotesi che nel sangue si trovi un veleno citoemolitico elaborato dal parassita stesso, la questione non è al giorno d'oggi ancora definitivamente risoluta. Tanto più che io ritengo anche insufficienti le esperienze di coloro che vollero iniettare gli estratti ottenuti col pestamento dei vermi stessi, o di coloro che iniettarono l'acqua, ove avevano dimorato larve o vermi perfetti. Basta pensare che, dal momento dell'avvenuta morte del parassita, od anche dalla semplice sua immersione in un liquido ad esso eterogeneo, le sue funzioni si alterano o cessano, ed in esso cominciano a svilupparsi i prodotti di alterazione o di decomposizione, per convincersi che si corre il rischio di iniettare veleni che possono, è vero, produrre effetti anche disastrosi, ma che non han nulla da fare con quanto può produrre il veleno segregato dall'animale in vita.

***

Una volta dedicatomi allo studio degli *Anchylostomi* in generale ed a quello dell'*Anchylostoma duodenale* (Dub) in modo speciale, era logico che la questione della patogenesi, alla quale tanti valenti studiosi hanno volto la loro attenzione, eccitasse un po' la mia curiosità e cercassi anch'io di portarvi il mio modesto contributo.

Mi allontanai un po' dai metodi clinici, ed era ciò logico data la natura dei miei studi, e rivolsi la mia attenzione sopratutto all'anatomia del verme per stabilire se in esso esistessero organi capaci di segregare un vero e proprio veleno animale, che avesse il potere di alterare o distruggere i corpuscoli rossi; avesse, in una parola, un potere emolitico simile a quello che hanno alcuni veleni chimici, come l'ossido di carbonio, l'acido cianidrico, l'acido solfidrico, il solfuro d'ammonio, il fosforo, l'arsenico, i composti di selenio, tellurio, ecc., ecc.

Nè ciò mi sembrò assurdo, specialmente conoscendo quanti e quanti animali esistono capaci di segregare dei veleni alle volte di una tossicità straordinaria. La mia attenzione però si rivolse di preferenza ad alcuni fra i parassiti più comuni nell'uomo. Intendo dire della Pulce (*Pulex irritans*, L.), della Cimice (*Acanthia lectularia* L.) e delle Zanzare (*Culex*, *Anopheles* ecc.). Essi infatti producono nell'ospite degli effetti troppo noti per essere descritti, ma che sono certo prodotti da un veleno speciale che elaborano essi stessi e che inoculano con la loro puntura. Un fatto però che sfugge è lo scopo di questa inoculazione. Secondo il mio parere essa, provocando una iperemia locale, fa sì che i parassiti possano trovare

in un piccolo spazio un abbondante e facile nutrimento. A questo non va disgiunto uno scopo di natura chimica, quale è quello di rendere il sangue più facilmente digeribile e più difficilmente coagulabile. Il più delle volte la puntura di questi incomodi insetti è assolutamente innocua, ed i suoi effetti si limitano a fenomeni puramente locali; ma alle volte, sia per la quantità delle punture e quindi del veleno inoculato, sia per l'intolleranza individuale, ai fenomeni locali possono aggiungersi fenomeni generali non indifferenti. Così, per esempio, avviene nei casi gravi di scabbia, nella quale i fenomeni infiammatori, che spesso l'accompagnano, non possono, nè debbono più attribuirsi alla sola irritazione meccanica, dovuta alle chelicere dei *Sarcoptes*; così avviene nel caso di eruzioni consecutive alla presenza di Piattole (*Phthirius pubis* L.), eruzioni che si diffondono anche a punti molto lontani da quelli dove abitualmente vive il parassita.

Convinto della possibilità, che anche l'anchilostoma potesse essere in grado di segregare veleni, venne spontaneo, che mi accingessi a ricercarlo come, sebbene in modo ancora non perfetto, fu ricercato e dimostrato per altri vermi intestinali.

L'anatomia del parassita, come ho sopra accennato, venne in mio aiuto. Infatti è noto per gli studi di molti autori, ma sopratutto per quelli dello Schulthess, che l'anchilostoma ha nella parte anteriore del suo corpo

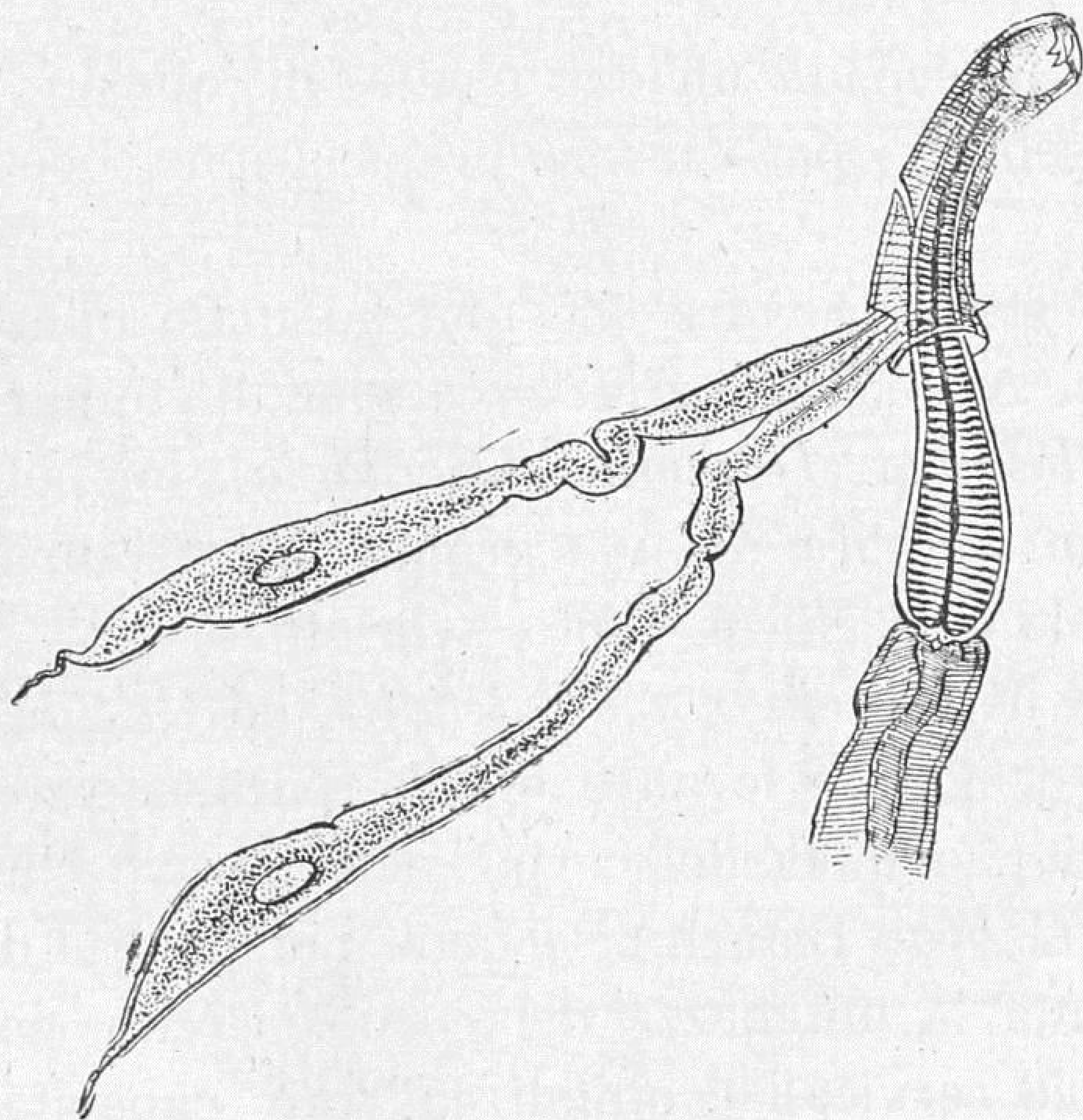


Figura 1.

due sorta di glandole, la cui funzione nessuno descrisse. Due di esse (*le glandole cefaliche*) sono anteriori, situate ai lati della capsula boccale, piccole e sboccano nell'interno di essa. Secondo me, per la loro posizione e il loro sbocco, non possono rappresentare altro che glandole

salivari. Altre due poi grandi, liberamente nuotanti nella cavità addominale (*le glandole cervicali*), occupano circa la metà della lunghezza del corpo. Sono unicellulari, a contenuto granuloso, con un grosso nucleo nella parte posteriore che è alquanto rigonfiata, e presentano anteriormente un canalino escretore che comunica con l'esterno per mezzo di un poro unico (*poro escretore*). Questo si trova situato nella faccia ventrale del parassita a breve distanza dall'apice anteriore di esso ed alquanto innanzi alle *papille laterali*. Ora credo di non errare se emetto l'ipotesi che esse glandole per la loro struttura (fig. 1), per la situazione del loro canale escretore, siano proprio le glandole, cui è affidato il còmpito di segregare un veleno irritante, capace di determinare anche esso una iperemia locale, richiamare attorno al parassita una quantità tale di sangue che gli garantisca un facile ed abbondante nutrimento, e di più abbiano la funzione di impedire, come avviene per le sanguisughe, la rapida coagulazione del sangue. E questa mia ipotesi si avvicina tanto più alla realtà, quando si pensa che il verme, per succhiare il sangue, non si limita ad aderire alla mucosa intestinale, ma con i suoi uncini chitinosi la perfora e giunge fino alla sottomucosa, di guisa che il secreto delle glandole cervicali suddescritte viene a trovarsi direttamente a contatto della lesione di continuo prodotta dal verme, quindi del sangue stesso, e facilmente può venire assorbito.

La figura che unisco dà un'idea esatta di queste glandole che io ho più volte isolato, sebbene per questa preparazione occorra una pazienza non comune.

Un altro fatto sta a provare che non ho male interpretato la funzione di queste glandole. Avendo io avuto occasione di studiare molte altre specie del genere *Anchylostoma* (*Dochmius-Uncinaria*), ho potuto notare un fatto comparativo che mi sembra di una grande importanza: che cioè lo sviluppo delle glandole cervicali è molto svariato.

Infatti, mentre nell'*Uncinaria duodenalis*, ed *Uncinaria americana*, parassite dell'uomo, e in tutte le altre specie parassite dei mammiferi, esse giungono fin quasi alla metà del corpo, nella specie che vive nell'intestino del serpente boa (*U. boae* Blanch.), sebbene più piccola di quelle dell'uomo, occupano quasi tutta la lunghezza del corpo. Credo perciò che la grandezza delle glandole cervicali e quindi la loro capacità secretrice sia in proporzione non della grandezza del corpo del parassita, ma in rapporto all'ospite ed alla sua resistenza vitale.

Ma per completare le mie osservazioni era necessario che facessi delle esperienze per provare la loro tossicità e vedere come si comportava il sangue umano a contatto di esse.

Avendo potuto ottenere parecchi parassiti, ho fatto ripetutamente delle

esperienze *in vitro* con sangue umano e ho potuto constatare che la loro azione sul sangue è spiccatamente emolitica.

Ed ecco come ho proceduto. Lavato ben bene il parassita ancor vivo in acqua distillata, e poscia asciugatolo con carta da filtro, ne ho isolato le glandole cervicali. Collocatane una o ambedue su di un porta-oggetti, le dilaceravo con aghi ben sterilizzati, facevo su di esse cadere una piccola quantità del mio sangue e vi collocavo poi sopra un vetrino copri-oggetti.

Già a piccolo ingrandimento (oculare 8 comp. obb. 5 microsc. Koritska), si notano i brani della glandola circondati dai residui dei corpuscoli rossi distrutti che si presentano sotto forma di un alone leggermente giallastro; attorno a questo dei globuli rossi deformati e rigonfi e solo molto lungi si comincia a vedere qualche leucocito e qualche globulo rosso normale (fig. 2).

Ho provato con sangue di altre persone sempre con uguale resultato. Qualche volta ho unito al sangue una soluzione isotonica di cloruro di sodio: in questo caso l'emolisi a contatto delle glandole cervicali avviene più sollecitamente e più uniformemente, forse per la maggiore solubilità

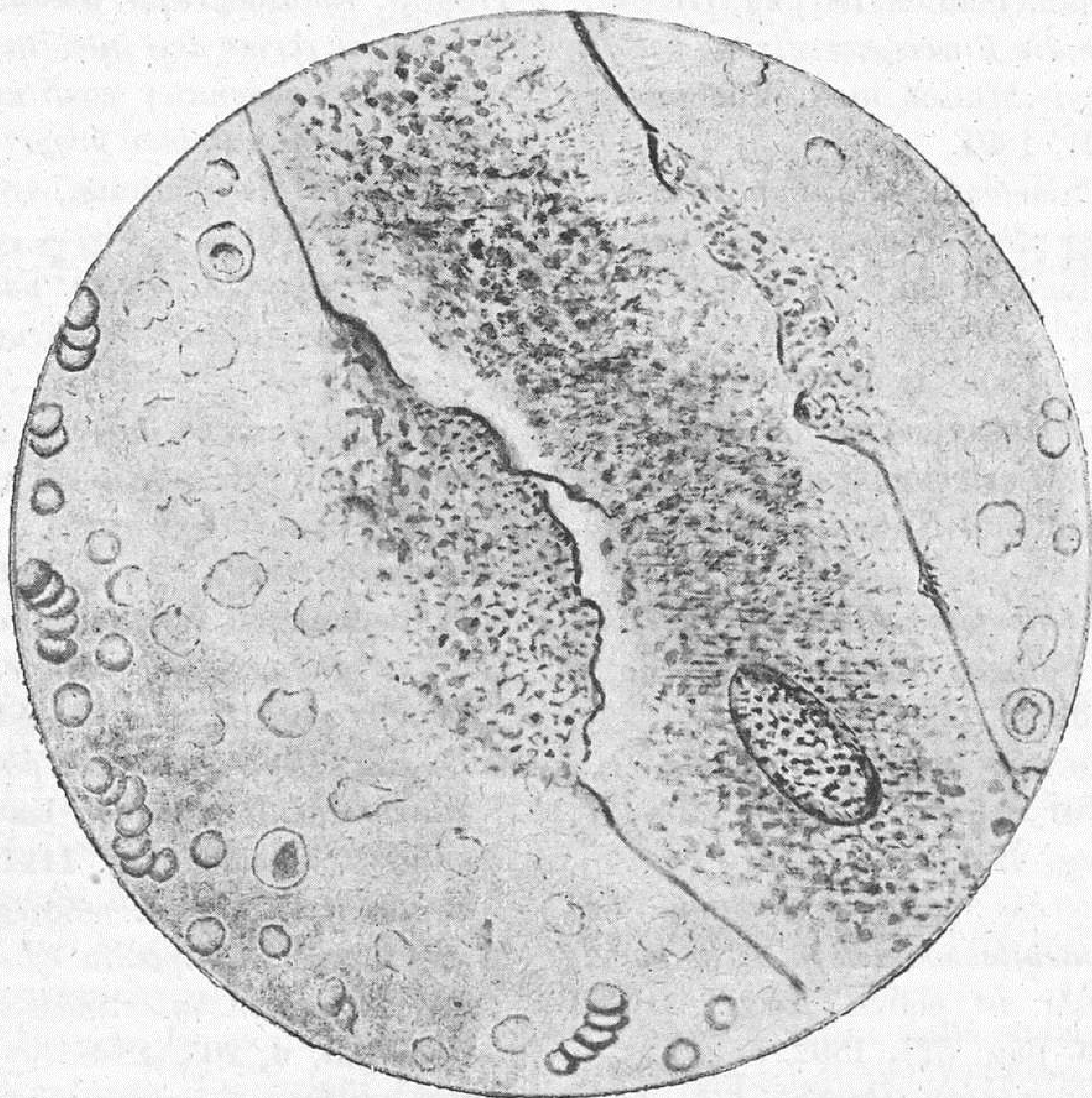


Figura 2.

del veleno, e solo al margine del vetrino si nota qualche raro globulo rosso normale, che non tarda a deformarsi e scomparire completamente.

Queste esperienze *in vitro* mi sembrano tali da poter concludere che: ciò che aveva supposto il De Giovanni è vero; l'anchilostoma segrega

un vero e proprio veleno animale che agisce direttamente sul sangue, e che la genesi dell'anchilostomo-anemia si deve esclusivamente all'azione emolitica di esso.

La sottrazione di sangue e le consecutive perdite, per lo stillicidio consecutivo al distacco del parassita, possono solo concorrere ad aggravare la malattia.

BIBLIOGRAFIA.

APORTI. *Ricerche sulla patogenesi dell'anemia da anchilostoma.* Arch. ital. di Clinica medica, XXXVI, 2, pag. 208, 1897.

ARSLAN. *L'anchilostomiasi delle provincie di Padova e Venezia.* Tip. Armena, Venezia, 1892.

ID. *L'anémie des mineurs chez les enfants.* Revue mens. des maladies de l'enfance, 1892.

BATTISTINI e MICHELI. *Contributo allo studio del ricambio materiale nella anchilostomo-anemia.* Settimana medica, LI, pag. 341, 1897.

BOHLAND. *Ueber die Eiweisszersetzung bei der Anchylostomiasis.* Münch. med. Wochensch., n. 46, pag. 901, 1894.

BONUZZI. *L'anchilostomiasi e l'anchilostoma nella provincia di Verona.* Gazz. medica italiana provincie Venete, anno XXVII, n. 35-40, 1884.

BOTKINE. Archives slaves de Biologie, 1887.

BOZZOLO. *L'anchilostomiasi e l'anemia che ne conseguita (Anchilostomo-anemia).* Giornale Intern. Sc. mediche. Nuova serie, anno I, fasc. 10-11.

BUGNION. *L'Anchylostoma duodénale et l'anémie du Saint Gothard.* Revue médic. de la Suisse romande, n. 5 et 7, 1881.

CHIARUTTINI. *Anemia da anchilostoma.* Rivista Veneta di Scienze mediche, anno V, tom. VIII, pag. 272, 1888.

CRISAFULLI. *Ricerche sulla produzione dell'anemia da l'anchilostomiasi in occasione di un caso seguìto da morte.* Arch. ital. di clinica medica, pag. 524, 1892.

ID. *Ricerche sperimentali intorno alla patogenesi dell'anchilostomo-anemia.* Rassegna Internazionale di medicina moderna. Catania, vol. IV, pag. 33, 1903.

CRAIG. *The occurrence of Uncinariasis (Anchylostomiasis) in soldiers of the United States Army.* The American Journal, vol. CXXVI, pag. 798, 1903.

DE GIOVANNI (Citato da LUSSANA e ROMARO. Trattato italiano di patologia del MARAGLIANO e CANTANI. Elmintiasi).

DE RENZI. *Un caso di cloro-anemia ed uno di anchilostomo-anemia.* Gazz. degli Ospedali, pag. 408, 1895.

DOPTER. *Ankilostomiase. Sa répartition géographique. Ses symptômes. Son étiologie.* Gaz. des Hôpitaux. N. 83, 1904, pag. 817.

DUBINI. *Entozoografia umana.* Milano, 1850

ID. *Nuovo verme dell'intestino umano (Anchylostoma duodenale) costituente un sesto genere dei nematoidei propri dell'uomo).* Annali univ. di medicina, vol. CVI, pag. 5-13, Milano, 1843.

GABBI e VADALÀ. *Sulla patogenesi dell'anchilostomo-anemia.* Riforma medica, 1901, pag. 452.

GRASSI B. *Intorno ad un caso d'anchilostomiasi.* Archiv. per le Sc. mediche, vol. III, n. 20, 1879.

LEICHTENSTERN. *Anchylostoma duodenale.* Deutsche med. Wochenschrift, n. 26-32, 1887.

ID. *Zur Ankylostoma-anämie.* Deutsche med. Wochenschrift, pag. 41-44, 1899.

LUSSANA. *Contributo alla patogenesi dell'anemia da anchilostomiasi.* La Riforma medica, anno V, n. 236, pag. 1414-1415, 1889. Archivio ital. di clin. medica, pag. 739, 1890.

MARAGLIANO. *Emiplegia ed afasia in un caso di elmintiasi intestinale.* Gazzetta degli Ospedali, n. 265, 1898.

PERRONCITO. *I parassiti dell'uomo e degli animali utili.* 2ª edizione, Torino. 1901.

PROWE. *Ankylostomiasis in Central Amerika.* Virchow's Archiv, vol. 157, pag. 458-474, 1899.

REALE. *Enciclopedia medica.* Intossicazioni.

SALOMONI. *L'anchilostoma e l'anchilostomo-anemia. Osservazioni cliniche, anatomiche e terapeutiche.* Cremona, 1882.

SCHULTHESS. *Beiträge zur Anatomie von Ankylostoma duodenale.* Zeitschr. für wissenschaftliche Zoologie, vol. 37, 1882.

SCHUPFER e DE ROSSI. *Il ricambio materiale nell'anchilostomo-anemia.* Archiv. di Farmacologia sperimentale e scienze affini, 1902.

SMITH. *Uncinariasis in Texas.* The Americ. Journ., vol. CXXVI, pag. 768, 1903.

SONSINO. *L'anchilostoma duodenale in relazione con l'anemia progressiva perniciosa.* L'Imparziale, vol. XVIII, pag. 227, 1878.

SONSINO. *Anemia perniciosa progressiva ed anchilostomi.* Idem, maggio 1878.

TOMASELLI. *Contributo alla casistica dell'anchilostomo-anemia.* Riforma medica, n. 95, 1896.

TOMASELLI-PERATONER. *L'anchilostomo-anemia in Sicilia.* Riforma medica, 1900, pagina 795, vol. I.

TROSSAT. *De l'Anchylostome duodénale, anchylostomiasie et anémie des mineurs.* Paris, Thése de Lyon, 1885.

VANNINI. *Il ricambio materiale nell'anchilostomo-anemia.* Policlinico, 1900, 1° gennaio, pag. 29.

VAULLEGEARD. *Étude expérimentale et critique sur l'action des Helminthes: Cestodes et Nématodes.* Bullet. Société Linnéenne de Normandie. 5ª serie, 4° volume, 1900, p. 84.

ZINN e JACOBY. *Ankylostomum duodenale.* Leipzig, 1898.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Successioni morbose della malaria.

Studio del prof. dott. VITTORIO ASCOLI.

(*Continuazione vedi fascicolo n. 11*).

CAPITOLO III. — **Milza.**

La milza, come uno degli organi più presto, più gravemente e profondamente leso in ogni accesso febbrile da malaria, deve essere assai danneggiata, specie dopo una serie più o meno lunga di accessi.

Come per altri organi, i danni ch'essa risente vanno distinti in due grandi categorie:

1. Disturbi per lesa funzionalità.
2. Alterazioni del parenchima.

1. *Disturbi per lesa funzionalità.* — Le funzioni, ascritte oggi alla milza, sono molte e di primaria importanza; ma in verità sono anche poco precisate.

Stabilire i disturbi funzionali che la milza subisce a causa della malaria è quindi compito oggi assai scabroso. Le lesioni parenchimatose non sogliono abbracciare tutto l'organo: una parte di esso, che funzioni anche poco, può sopperire a parte dei bisogni fisiologici: comunque, vi sopperiscono a sufficienza altri organi. Questo sarebbe confermato dagli esiti della splenectomia in malarici. È però legge biologica che non esistano capacità funzionali superflue: per ogni funzione l'organismo dispone di una potenzialità che varca i limiti fisiologici, ma è indispensabile in momenti di maggiore richiesta di lavoro.

Se quindi l'ablazione della milza è compatibile molte volte con una vita abbastanza buona, molte circostanze patologiche rilevano chiaramente i danni della sua mancanza. Per

chiudere questa parentesi, citerò due esempi della patologia sperimentale: i cani con fistola di Eck (imbocco della vena porta nella vena cava) non sopportano la splenectomia: gli animali smilzati reagiscono assai differentemente dai normali, rispetto a veleni emolitici.

Per quanto adunque si compensino i danni del leso parenchima lienale per malaria, non deve sembrare strano il tentativo almeno di ricercare in quali *deficienze* essi mettono l'organismo. È anche cotesto un argomento che utilmente si assoggetterebbe a nuove e minute indagini.

Passiamo rapidamente in rivista le funzioni singole.

La prima condizione da esaminare è la circolatoria. Il nostro venerato maestro Baccelli ha insegnato a cercare anzitutto nel magistero del circolo la spiegazione di molti arcani fisiopatologici.

I rapporti del circolo addominale si prestano ancora a considerazioni importanti e in parte nuove, quando si esaminino ad un tempo nelle vie di afflusso e nelle vie di deflusso.

Derivando le arterie splenica, stomachica superiore ed epatica tutte e tre da un tronco comune, la celiaca, con grande facilità ciascuno degli organi irrorati riceve sangue a seconda le sue condizioni anatomiche e le sue richieste funzionali. L'ingrandimento della milza diminuisce l'afflusso al fegato e viceversa il suo impiccolimento. La milza si può considerare come un diverticolo, una valvola della circolazione arteriosa del fegato.

Altrettanto può dirsi della circolazione venosa.

Già Baccelli aveva messo in evidenza che la vena splenica notevolmente s'ingrossa e riceve venuzze affluenti prima di sboccare nella porta, ragion per cui la definì *grande emissario splenico:* ed ancora aveva richiamato l'attenzione sul fatto ch'è l'unico vaso che abbia decorso orizzontale.

Da questa disposizione anatomica, ne viene che l'emissario splenico è come la branca intermedia di due tubi comunicanti: il sangue sotto debole pressione passa dalla milza al fegato; essendo orizzontale la branca intermedia, non appena per qualunque motivo aumenti la pressione portale o diminuisca la pressione splenica il deflusso splenico cesserà. La milza allora si carica di sangue: la quantità che ne può contenere è notevolissima, forse altrettrettanto quanto il suo peso. E a seconda che la stasi è più o meno forte e prolungata ne varieranno gli effetti.

Così, mentre il fegato fa da valvola idraulica ad ogni ristagno nel grande circolo venoso, esso trova nell'emissario splenico e nel parenchima splenico una seconda valvola di sicurezza.

Quando dunque la milza è alterata nella sua costituzione e nella sua espansibilità, come avviene nella malaria, dopo un certo numero di accessi, diventerà inetta a questi uffici di valvola arteriale e venosa.

Se queste valvole entrassero in funzione soltanto nei grandi squilibri di circolo (per esempio per mal di cuore, di fegato, ecc.), avrebbero nei malarici una importanza relativa; ma invece l'altalena circolatoria, dirò così, tra il fegato e la milza, tra cui e per la via arteriale e per la venosa è pure interposto lo stomaco, è un fatto continuo nella vita d'ogni giorno: basti ricordare come la milza ingrossa alcune ore dopo ogni pasto e ritorna quindi alla grandezza normale.

Questo stato di cose influisce di certo poderosamente sulla funzione oltre che della milza e del fegato, anche su quelle dello stomaco e del pancreas e forse, per l'intermezzo di pro-fermenti che immette nel circolo generale, sull'attività nutritiva in genere. L'argomento è stato oggetto di studi interessantissimi e discussioni vivaci (Baccelli, Schiff, Herzen, Luciani, ecc.): non può essere qui approfondito senza uscire troppo di carreggiata. Basta la conclusione generica che il *piccolo circolo addominale*, come lo chiama Baccelli, governa la nutrizione e ch'esso è gravemente disturbato per la malaria, per la precipua causa delle lesioni spleniche. Ognuno può ora farsi un'idea del come i malarici abbiano sofferenze gastro-intestinali frequenti e grama la nutrizione. Un tal concetto si precisa meglio quando vi si somma il resto dei fattori da noi considerati (vedi *tubo digerente*).

Un turgore della milza per complessi meccanismi si avvera in tutte le malattie infettive. Quando la milza sia alterata per malaria non può sopportare neppure quest'altra sua abituale funzione. Poichè non è bene stabilito quali effetti porti sull'andamento della malattia infettiva il tumore di milza, non si può precisare il danno che da tale deficenza deriva all'organismo. Non si può affermare se e quanto essa contribuisca, per esempio, a rendere nei malarici così frequenti le setticoemie diplococciche.

Senza insistere su altre funzioni poco dimostrate della milza, mi limiterò a considerare i suoi effetti sulla morfologia del sangue.

La formazione di quella parte di globuli rossi e bianchi, che per consenso comune si verifica nella milza, quando divenisse deficiente o impossibile a causa delle alterazioni malariche, potrebbe essere surrogata dagli altri organi emopoietici, specie dal midollo osseo e dalle glandole linfatiche. Ma, poichè nella malaria anche il midollo osseo è molto colpito, avviene non di raro che il compenso è insufficiente: l'affezione splenica è in parte adunque causa delle *anemie* (vedi *sangue*) dei malarici. La gravità di esse sarà variabile a seconda delle lesioni iniziali della milza e del midollo osseo, della capacità funzionale di questo, delle condizioni individuali.

Che nella milza si faccia la distruzione delle emazie, previamente alterate, è indiscutibile. La milza espleta la sua funzione emolitica, in parte adoperando l'emoglobina forse per la fabbricazione di emazie nuove, forse per rifornirne emazie povere, certo avviando una quota parte della sostanza colorante al fegato.

Negli accessi febbrili, fino a che la milza è relativamente in buone condizioni e la distruzione globulare è intensa, si formano pochi globuli rossi nuovi, ma si induce una policolia intensa. Da ciò spesso diarrea e vomito, e talvolta ittero.

Quando la milza, compromessa da ripetuti accessi, è notevolmente ingrossata, poco dilatabile e alterata nella sua struttura, sogliono essere meno i globuli distrutti: è scarsa anche l'emolisi. Non solo si formano pochi globuli rossi, ma poca sostanza colorante è addotta al fegato nell'unità di tempo.

Poichè essa costituisce uno degli stimoli più forti per l'attività epatica, essa rimane quindi affievolita e depressa. Lasciando per ora in disparte le complesse funzioni di sintesi e di depurazione della bile, essa diviene scarsa, chiara, e forse meno adatta alle sue attività nell'intestino.

Se ora, riepilogando gli effetti che promanano dai disturbi funzionali della milza non si riesce a comporre alcun quadro clinico determinato, si comprende però abbastanza chiaramente come dei danni che tutte le funzioni digerenti e nutritive subiscono per la infezione malarica, una parte, non trascurabile ormai, provenga dalla fondamentale lesione della milza.

2. *Alterazioni del parenchima.* — Le alterazioni della milza colpiscono l'organo nella sua totalità (*ingrossamento*, *tumore di milza*) o in parti circoscritte.

Le alterazioni circoscritte possono a loro volta distinguersi in *superficiali* (se colpiscono la capsula e il tessuto sottostante) e *profonde* (se intaccano direttamente il parenchima).

Tumore di milza. — In ogni malarico la milza è aumentata di volume: quando molti accessi si sono seguiti raggiunge un ingrossamento ragguardevole. È un postumo inevitabile.

Può riferirsi alle successioni morbose la splenomegalia talmente spiccata da riuscire per sè sola, per il suo volume e per il suo peso, fastidiosa all'infermo. Tali tumori splenici, dall'ipocondrio sinistro si spingono nella regione mesogastrica e raggiungono financo il pube sulla linea mediana o nella fossa iliaca destra: sono tumori duri, lapidei quasi, un po' dolorosi alla pressione, poco o nulla spostabili.

Essi impediscono l'abituale evoluzione dello stomaco quando si riempie, spostano il pacchetto intestinale, sollevano il diaframma: gravitano come un pondo molesto nella deambulazione. Questi disturbi meccanici si sommano ai disturbi funzionali analizzati or ora, e, nel loro complesso, spiegano come in tali infermi la cachessia si svolga spesso con grande rapidità. Prende sviluppo presto l'ascite, domina l'anemia.

Alterazioni superficiali. — In seguito all'ingrossamento della milza, che sempre avviene nella cachessia malarica e alla stasi circolatoria che si verifica conseguentemente, spesso origi-

nano dei trombi. Gli effetti dei trombi sono diversi secondo la grandezza e la sede. Se, come quasi costantemente avviene, risiedono alla periferia, specificatamente nella zona sottocapsulare, sono trombi piccoli. Da essi derivano zone necrotiche per lo più poco estese, le quali sono separate dal resto del tessuto mediante leggiera flogosi asettica. La flogosi si appicca alla capsula splenica e al peritoneo circostante: indi splenite e perisplenite.

Questa perisplenite può assumere grande sviluppo ed estensione, rendendosi causa di dolori più o meno violenti e molesti per il soggetto, dolori che si accentuano nei pasti, nella deambulazione, nei salti, ecc. Con ciò però la milza prende valide aderenze con i tessuti prossimiori, e ha il vantaggio di restare fissata.

Dalla perisplenite origina talvolta peritonite con versamento sieroso.

Invece può essere scarso lo sviluppo del connettivo perisplenico. In tal caso, quando la milza è molto pesante, stira, distende e allenta i legamenti normali: diviene quindi spostabile.

A rendere più facile la spostabilità della milza contribuisce il rilasciamento delle pareti addominali. Nelle donne sono un fattore coadiuvante di primo ordine le gravidanze.

Lo spostamento della milza può trarre con sè gravi disturbi di circolo d'origine arteriosa o venosa, ed anche flogosi e trombosi nelle vene che sono in comunicazione con le spleniche.

Per la sua compressione diretta può dare occlusioni intestinali.

Nei casi meno gravi adduce dolori gravativi all'addome con irradiazioni numerose e lontane.

Alterazioni profonde. — Ben più grave peso hanno i trombi quando colpiscono vasi che si approfondano nel parenchima.

Ne originano facilmente delle emorragie più o meno vaste (*ematomi*), che si manifestano con senso vivo di dolore insorto improvvisamente e accompagnato con i segni di emorragia interna. Rammolliscono il parenchima e restano sottocapsulari. In seguito possono riassorbirsi, se non sono molto vasti: ma possono rompere più o meno presto la capsula (rottura nel peritoneo) o anche suppurare (ascesso).

Siamo così condotti a trattare della *rottura della milza.* Il meccanismo con cui essa può prodursi è vario.

Per il rammollimento acuto (necrosi della polpa e congestione) che viene ad ogni recidiva, la rottura della milza può essere in rapporto con accessi febbrili da malaria. Talvolta la rottura si stabilisce per l'intermezzo di trombi ed emorragie intraspleniche, tal'altra per i soli fatti meccanici; poichè la capsula essendo, dove ispessita e dura, dove assottigliata, nella tumefazione e rammollimento del parenchima, facilmente si lacera.

Fuori degli accessi la milza si rompe ancora per traumatismi o per trombosi.

I traumatismi possono essere forti (colpi contundenti, nella regione, salti, ecc.) oppure lievi. Così si è verificata la rottura nelle contrazioni muscolari del diaframma che sieno più o meno forti, brutali, rapide, irregolari (ira, vomito, tosse, defecazione, discorrere a lungo e forte, ecc.), specie quando le aderenze concedevano una certa spostabilità.

In genere però il trauma non è la causa indispensabile della rottura: ciò che è più importante è la pregressa lesione splenica. Quando si accusano il brivido, la tosse, il vomito, è ovvio il dubbio che non sieno stati piuttosto gli effetti della lesione iniziata nello splene che non la causa della rottura della capsula.

La trombosi può colpire negli stati cachettici la vena splenica come abbiamo visto colpire la porta stessa: alla trombosi dei grossi rami della splenica segue una rapida e profonda fenditura dell'organo.

Un caso di rottura della milza in un malarico osservai anche io anni fa a Santo Spirito. Un malarico di 40 anni, testè guarito di un'infezione non grave, appena dopo la defecazione, fu sorpreso da vivo e improvviso dolore di ventre, ambascia intensa, segni di anemia interna: sopravvenne il collasso e morì in 30 ore. L'autopsia mostrò la trombosi di una grossa vena. Sarebbe difficile dire se lo sforzo della defecazione abbia avuta parte nella genesi della trombosi o se questa non precedesse.

Le rotture sono più frequenti nel polo superiore della milza là dove, secondo abbiamo visto, sono più frequenti le trombosi. Possono essere molteplici od uniche; ledere l'organo

più o meno profondamente. Per lo più segue peritonite e morte. Ad una rottura superficiale e piccola può seguire la cicatrizzazione.

Le forme cliniche con cui la rottura può presentarsi sono: la *fulminante*, la *rapida*, la *latente*. Dipendono dall'estensione, profondità, sede di essa.

La *forma fulminante* è la più frequente. Sopravviene d'improvviso un dolore fierissimo all'ipocondrio sinistro, con gli indizii di emorragia interna e presto collasso. La morte segue entro poche ore.

Nella *forma rapida* i fenomeni iniziali sono meno violenti, meno spiccati i segni dell'emorragia interna, si stabiliscono per lo più gli indizii di una grave peritonite (vomito, polso piccolo e frequente, dolori diffusi, facies hippocratica): la morte avviene tra i 3-5-10 giorni.

Le *forme latenti* sarebbero le più rare, anzi rarissime. Sono state supposte su reperti anatomici che attestavano della rottura pregressa.

La diagnosi della rottura della milza spesso non è difficile.

La prognosi della rottura della milza è gravissima: la morte per emorragia, sincope, peritonite è quasi inevitabile. Gli odierni ardimenti chirurgici, che hanno dato qualche felice risultato nelle rotture traumatiche della milza in genere, concedono che si concepisca qualche speranza nelle forme non fulminanti. La parte preponderante che qui spetta alle precedenti condizioni dello splene ci obbliga a questa diffidenza.

I vecchi malarici devono evitare le cause occasionali della rottura.

Il medico userà circospezione nell'esame delle milze molto grandi e procederà cauto nelle pratiche terapeutiche (punture, applicazioni elettriche, uso di emetici, ecc.).

Accenneremo a parte all'*ascesso* della milza.

Tra i rari casi di questa malattia, molti si sarebbero verificati in malarici o per suppurazione di ematomi o in seguito a puntura esplorativa o ad iniezioni.

Si devono naturalmente a piogeni arrivati *in situ*.

La diagnosi è difficile e non assicurata che con la puntura esplorativa. Gli esiti possono essere: l'apertura all'esterno o nel peritoneo, nello stomaco o nell'intestino. La cura è chirurgica.

Finalmente non posso esimermi dall'occuparmi della *splenectomia* nell'ipermegalia splenica da malaria.

Negli ultimi anni la questione dell'intervento chirurgico è stata risolta favorevolmente da clinici eminenti (CARDARELLI). Certo i perfezionamenti della tecnica chirurgica hanno reso la operazione meno pericolosa: le statistiche recenti (JONNESCU, SCHWARZ, ANTONELLI, ecc.) sono meno sconfortanti. Non si può esitare ad intervenire quando si diagnostichi una rottura della milza o quando una milza ipermegalica sia molto dolorosa o mobile.

Dopo quanto siam venuti esponendo, la fisiopatologia della milza malarica non è lecito considerarla come un fenomeno semplice e chiaro: studiando fra breve il fegato, vedremo non dimostrato che il *tumore splenico da malaria* provochi per sè la cirrosi epatica. L'ablazione della milza non può ritenersi nè (specie per le estese aderenze) atto operativo di poca entità, nè, in rapporto alle conseguenze ulteriori, sempre del tutto indifferente per l'organismo.

Ci si impone quindi l'obbligo di procedere cautamente nella cura della ipersplenomegalia non complicata. Per casi di tal genere è per ora impossibile indicare norme di massima: la decisione dev'essere ben ponderata e presa dopo che l'esame scrupoloso d'ogni condizione individuale avrà dimostrato palesemente i danni, altrimenti irrimediabili, della permanenza della milza malarica.

CAPITOLO IV. — **Fegato.**

Il fegato nei malarici è leso così costantemente come la milza. Le sue alterazioni si distinguono in due ordini: alcune colpiscono i vasi sanguigni (nei casi letali i capillari si trovano infarciti e trombizzati per endoteli rigonfi e carichi di parassiti), altre gli elementi cellulari (le cellule epatiche sono degenerate, necrotiche, cariche di pigmento ocraceo).

I due ordini di alterazioni non procedono sempre paralleli: le lesioni vascolari derivano dai parassiti circolanti, le lesioni cellulari dalle tossine e dalla quantità di sostanza colorante che vi spinge la milza. La funzionalità di un tal fegato, che può a ragione considerarsi come una varietà del così detto *fegato infettivo*, è profondamente turbata.

Deducendo il perturbamento funzionale dalle gravi lesioni istologiche, un patologo di valore e di esperienza, il Guarnieri, ha pensato si dovesse rendere l'insufficienza epatica responsabile dello stato pernicioso in molti soggetti: indiscutibilmente vi deve assai contribuire. Ma, anche nei casi di meno grave infezione, per le lesioni epatiche tutti i fenomeni nutritivi sono deviati dalla norma.

Ben poco oltre quest'affermazione generica è lecito procedere oggi: lo stato funzionale del fegato dei malarici dovrebbe essere sottoposto a nuove e precise investigazioni. A meno che non si voglia mettere a tutto carico del fegato, l'urobilinuria che diviene netta ad ogni accesso, e non volendo far gran conto di poche esperienze da me eseguite per altri scopi sul basso coefficiente di utilizzazione del levulosio, si può dire che l'ittero sia l'unico sintoma, derivante strettamente dal fegato, riscontrato nei malarici. E pur esso è imperfettamente noto.

L'ittero si riscontra in un numero ristretto di casi di terzana semplice, un po' più frequentemente nella terzana subentrante: è in genere modico e transitorio: decorre con i caratteri d'un ittero pleiocromico, cioè si accompagna con fecci molto colorate. In casi gravi l'itterizia designa un tipo di subcontinua perniciosa, la biliosa.

Il presentarsi o no dell'ittero, dipende bensì dall'intensità dell'infezione, ma dipende piuttosto dallo speciale comportamento della milza e delle cellule epatiche del soggetto, cioè a dire dalla massa di materia colorante e di tossine che la milza vi spedisce nell'unità di tempo e dalla facoltà del fegato (più o meno vivace e ben diretta) di elaborarla.

Questa itterizia va nettamente distinta dalla itterizia che è fenomeno ordinario e per lo più intenso nell'emoglobinuria dei malarici (vedi questa).

Le alterazioni del fegato, più o meno intense, si ripetono ad ogni accesso. Il fegato non ritorna del tutto normale: le cellule lese, parte si rigenerano, parte sono sostituite da connettivo, il pigmento dei parassiti si dispone alla periferia dei lobuli.

Così il fegato, passati molti accessi febbrili malarici, suol essere aumentato di volume e di consistenza, con superficie liscia, capsula inspessita, superficie granulosa, lobuli distinti, circondati da una zona di connettivo poco spesso, in cui si deposita il pigmento per un lungo periodo di tempo. È un'epatite cronica monolobulare. La rete capillare e gli spazii perivasali sono piuttosto aumentati che ristretti (Marchiafava, Guarnieri).

I sintomi che a tale affezione corrispondono dipendono per una certa parte dalla periepatite e dall'aumento di volume: dolore spontaneo e, alla pressione, senso di tensione e di peso, specie dopo i pasti e negli strapazzi, ecc.

Ma più che dalle alterazioni meccaniche del fegato, i sintomi dell'*epatite monolobulare* dipenderanno dal grado residuo di funzionalità epatica e dalle condizioni in cui essa si viene a trovare rispetto al sangue (sua composizione, sua pressione) e singolarmente rispetto alla milza (quantità e qualità del sangue che invia nell'unità di tempo; modalità dell'invio a seconda ch'è più o meno contrattile).

La milza manda al fegato materiali tossici e residui della disintegrazione dei globuli rossi, in grande copia quando si verificano attacchi intercorrenti di malaria; vi manda i prodotti della graduale e lenta sua epurazione operata *in situ*, nel processo di miglioramento e guarigione della malaria.

Il fegato, alterato nella circolazione e nella struttura cellulare, pervaso da sangue di composizione abnorme, non compie con la fisiologica energia i processi di disintossicazione e di sintesi che regolano la nutrizione nelle svariate condizioni della vita. Sarà quindi disturbata la rigenerazione del sangue; la eliminazione della bile può essere ora abbondante ed ora scarsa, sempre più o meno modificata clinicamente specie nei componenti coloranti, alterando le funzioni gastro-intestinali, e contribuendo a dare ai malarici quella tinta giallo-terrea talvolta *emafeica* e perfino subitterica che li contraddistingue. In genere non vi sono segni di stasi nel circolo portale.

Quando sono molto intense le modificazioni che subisce negli attacchi febbrili il fegato può invece andare lentamente incontro ad un'*atrofia*, in seguito a necrosi cellulare estesa e alla chiusura più o meno abbondante di vasi sanguigni.

Nell'*atrofia del fegato*, la glandola epatica è molto diminuita di volume, ha capsula ispessita, consistenza aumentata, lobuli piccoli distinti.

Nel parenchima si riscontra, con l'esame microscopico, degenerazione grassa, infiltrazione pigmentaria, necrosi delle cellule; mentre è scarsa la produzione di connettivo. I disturbi che questa alterazione del fegato provoca non si differenziano nella genesi e nell'essenza da quelli dell'epatite monolobulare. Il processo ledendo però più profondamente la struttura del fegato, i danni sono più gravi ed anche il peggioramento dello stato generale è più rapido. I fenomeni di stasi portale sono scarsi del tutto o mancano.

Questa forma è piuttosto rara.

L'*atrofia* del fegato si produce inoltre nei malarici in modo tutt'affatto diverso: è secondaria alla *piletrombosi*. La trombosi della porta avviene talvolta nell'anemia che consegue ad un'intensa infezione malarica. Adunque un soggetto profondamente anemizzato per malaria presenta in modo acuto o subacuto intensi disturbi del circolo portale: diarrea profusa mista a sangue più o meno abbondante, ascite.

La patologia della trombosi della porta non presenta del resto nulla di speciale.

Una delle successioni morbose che, dopo essere state generalmente accette, è diventata ora assai controversa è la cirrosi volgare epatica. Che la malaria determinasse tale cirrosi era ammesso con riserva da FRERICHS, ritenuto un fatto piuttosto raro da COLIN e da LAVERAN; messo in dubbio da LIEBERMEISTER; affermato recisamente dalla scuola medica napoletana (TOMMASI, CANTANI, CARDARELLI); è stato negato dalla scuola anatomopatologica di Roma (MARCHIAFAVA, BIGNAMI).

L'alcool è la causa più frequente della cirrosi di Laennec; ma epatite atrofica può seguire non di rado anche a malattie infettive, specie in individui giovani.

Se in non pochi casi di cirrosi volgare si trova la malaria tra i precedenti morbosi, è un po' ridotto il numero di quelli in cui l'influenza della malaria è manifesta, quando si vuole che la diagnosi di cirrosi sia sempre comprovata dal reperto anatomico.

Possono infatti andare confusi con la cirrosi volgare molti casi di cachessia malarica, di piletrombosi.

L' argomento ha attirato anni sono in modo speciale la mia attenzione. Ed ho fatto raccogliere per tesi di laurea dallo studente G. Micheli i dati clinici e anatomopatologici riferentisi a 54 casi di cirrosi accertata, accolti negli ospedali di Roma dove i malarici abbondano.

Da questo studio statistico è risultato che l'alcoolismo si trova nel 70 $^0/_0$ dei casi annoverato fra le abitudini dei cirrotici.

Non si dànno che 1-2 casi in cui tra le cause ammesse si rinviene la malaria sola. Questi dati collimano in modo perfetto con quelli ottenuti da MANNABERG (in 65 casi). Un numero così limitato dei casi positivi non permette di attribuire importanza diretta alla malaria nell'etiologia della cirrosi.

Nello stesso senso parlano (BIGNAMI) le note differenziali tra le alterazioni del tumore malarico del fegato e quelle della epatite interstiziale di Laennec. In quello il connettivo è scarso, di carattere embrionale, disposto intorno a ogni lobulo, i vasi sono dilatati: in questa il connettivo è abbondante, fibroso, abbraccia isole più o meno larghe di tessuto, i capillari sanguigni sono ristretti.

Pure non può misconoscersi che una base di fatto hanno le osservazioni di clinici come CANTANI, CARDARELLI ed altri, cui corrisponde l'esperienza di chiunque eserciti nei luoghi malarici. La malaria, infatti, si trova tra i precedenti morbosi dei cirrotici volgari, spesso insieme all'abuso del vino (tra noi), rarissimamente sola.

Fatti di questo genere potrebbero avere oggi plausibile spiegazione con il supposto già ammesso da BANTI e illustrato poi da CHAUFFARD e FENOGLIO, che per l'alterazione delle funzioni della milza, potesse pervenire al fegato un sangue contenente sostanze capaci di ledere cronicamente le cellule e produrre connettivo fibroso. Soltanto però se la genesi di queste

sostanze dipendesse da' residui della malaria, si potrebbe ritenere la cirrosi secondaria a malaria.

In tal caso la cirrosi epatica dovrebbe essere frequente nei cachettici. Poichè invece è rara, bisogna supporre o che queste sostanze si formino nella milza in condizioni speciali del soggetto, o che solo peculiari stati del fegato indipendenti dalla malaria siano disposti ad essere lesi nel modo proprio alla cirrosi.

Allora tanto vale contentarsi d'un'interpretazione meno seducente, ma anche meno compromettente: come nella cirrosi volgare una parte spetta all'alcool e l'altra alla predisposizione individuale, così si può dire che la degradazione organica che la malaria cagiona agli individui li renderebbe più facilmente soggetti alla cirrosi quando intervengono certe cause. Tra queste cause primeggia l'alcool, che viene usato largamente dai malarici: accanto ad esso si potrebbero mettere sostanze tossiche provenienti dalla milza, dall'intestino, ecc.

La cirrosi epatica che interviene con una certa frequenza nei malarici, qualche autore (ad es. HEMMETER) l'annovera tra i casi di morbo di Banti. Per chi conosce la memoria del chiaro patologo fiorentino è senz'altro evidente l'erroneità di un tal procedimento: nel *morbo di Banti* il fatto primo è l'*anemia splenica essenziale*: non mai l'anemia da malaria con tumore di milza.

Ma a proposito del morbo di Banti, è forse opportuno rilevare che grande confusione s'è creata intorno ad esso, e malattie le più svariate si sono con esso confuse.

La descrizione di BANTI è limpida, esplicita, dimostrativi i reperti anatomici e istologici: è un'anemia splenica primitiva, cui dopo parecchi anni di disturbi gastro-intestinali segue una cirrosi che in tutto e per tutto ha i caratteri della cirrosi di Laennec. Carattere importante è che può arrestarsi e guarire con la splenectomia.

Non saprei se dipenda dalla lusinga di tentare un ardimento chirurgico, se dalla evidenza della prova clinica sulla dipendenza dell'affezione epatica dalla splenica, se dalle incertezze che dominano sia intorno all' anemia splenica primitiva, sia intorno alle cause dell'ingrossamento più o meno forte e precoce della milza nei cirrotici volgari: non saprei infine se dipenda da che alcuni degli italiani non hanno letto e molti degli stranieri non hanno capito la memoria originale: fatto sta ed è che non solo cirrosi di malarici, di sifilitici, di cardiaci, ma financo cirrosi biliari (di varia genesi) sono allogate, anche da osservatori sagaci ed esperti, tra i casi di morbo di Banti.

Come dipendente da malaria LANCERAUX ha descritto una forma di *cirrosi palustre* con fegato grande, con ittero e senza ascite, adunque una cirrosi ipertrofica.

Mentre nemmeno MANNABERG a Vienna avrebbe trovato la cirrosi atrofica; su 46 casi di cirrosi ipertrofica da lui osservati, 4 vorrebbe fossero imputabili alla malaria. Nella raccolta dei 54 casi di cirrosi da me studiati completamente dal punto di vista clinico e anatomopatologico figura un solo caso di cirrosi ipertrofica: ed essa può attribuirsi a malaria. Un secondo n'ho seguito fino all'autopsia quest'anno all'ospedale di Santo Spirito. Neppure qui però si tratta, alla perfine, d'una forma speciale di cirrosi, ma d'una infezione delle vie biliari che nelle condizioni in cui vengono a trovarsi i visceri ipocondriaci dei malarici si stabilisce facilmente e, dopo una sequela più o meno lunga di infezioni ricorrenti, porta a morte. Sarebbe adunque una forma di cirrosi complicata: alla cirrosi monolubolare (fegato grande e duro) dei malarici si sovrappone un'infezione cronica o subacuta delle piccole vie biliari.

Nello smembramento che si fa ogni giorno più necessario della cirrosi ipertrofica biliare di HANOT, una parte bisogna farla a questa forma, che insorge a distanza assai varia (fra mesi ed anni) dall'infezione attiva.

Il decorso può essere lungo (di anni), ma anche più rapido: talora vi si accompagna ascite.

Alcuni autori fanno un gruppo a sè delle *cirrosi* dette *pigmentarie*, perchè considerate dipendenti dal depositarsi di pigmento nel fegato e dal lavorìo di eliminazione. Non posso qui entrare nella patologia di tali cirrosi. Tutte le suddescritte forme di alterazioni epatiche

dei malarici si accompagnano con ricchezza di pigmento, con pigmento che assume per di più disposizioni anatomiche bene determinate.

Le lesioni epatiche da malaria si caratterizzano dall'abbondanza e dal contegno del pigmento. Ma non ritengo sia opportuno, e tanto meno necessario, creare *varietà di cirrosi pigmentarie:* il pigmento non altera l'evoluzione delle lesioni epatiche nè il corso clinico.

Capitolo V. — **Apparecchio cardio-vascolare.**

L'apparecchio cardio-vascolare risente in modo poderoso l'influenza della malaria. Anzitutto ricordiamo i grandi spostamenti che subisce la massa del sangue nelle varie fasi di ogni parossismo febbrile (vaso-costrizione periferica e vaso-dilatazione centrale al principio dell'accesso; forse il viceversa in fine di esso); l'influenza dell'intossicazione specifica e l'azione della aumentata temperatura. Non è raro constatare, nel principio e nel corso dell'accesso, dilatazione acuta del cuore e dell'arco aortico, ed è frequente sentire lamentare sia il senso d'ambascia nel colmo della febbre, sia il senso di prostrazione col sopravvenire dell'apiressia.

Le modificazioni del polso in rapporto colle fasi dell'accesso febbrile sono notorie.

Che il miocardio possa esser leso gravemente nella malaria lo dimostrano da un canto i caratteri del polso nelle perniciose, e dall'altro i reperti delle autopsie: la flaccidità della carne e la dilatazione delle cavità sono frequenti. Disturbi cardiaci possono derivare eziandio da alterata innervazione.

Tali modificazioni funzionali sogliono essere transitorie e non sogliono raggiungere gradi rilevanti. Si è perciò che dei disturbi cardiaci dei malarici gli autori si occupano ben poco.

Ma alcuni individui, o per peculiari condizioni del cuore e dei vasi, o per eccessi di lavoro, o per infezioni pregresse (sifilide, ecc.), o per intossicazioni (tabacco, alcool), o per cattiva nutrizione, possono avere il cuore disposto a risentire più intensamente e permanentemente gli effetti della malaria.

Non mancano quindi casi in cui le alterazioni di circolo hanno richiamato su di loro l'attenzione dei medici. Si verificano per lo più allora i segni di debolezza e dilatazione del cuore e, nei casi più gravi, di insufficienza mitralica. Si presentano con facile affanno; aumento dell'area di ottusità del cuore, specie a destra dello sterno; spostamento della punta all'esterno; il primo suono alla punta debole e parafonico, e spesso sostituito da rumore di soffio; il secondo tono sulla polmonare è rinforzato; polso spesso raro; frequente catarro bronchiale; distensione degli ipocondri con palpitazione addominale; urine scarse; il più spesso edemi con i caratteri di edemi da stasi.

La genesi della insufficienza mitralica è complessa; è dominata probabilmente da ragioni tossico-discrasiche, che si esercitano sul miocardio.

Un tal quadro si presenta per gradi in individui che hanno sofferto in breve tempo molti attacchi di febbre malarica e sono anemizzati.

I danni dell'insufficienza valvolare si fanno presto sentire, perchè lo spossamento cardiaco che ha luogo in ogni accesso, col ripetersi frequente e sommandosi con le alterazioni della crasi sanguigna, specie in singolari condizioni del soggetto, porta alla stanchezza cardiaca.

Alle intrinseche difficoltà circolatorie si aggiunge, non di rado, per il grandeggiare degli organi ipocondriaci, la mancanza dei meccanismi idraulici di compenso che essi rappresentano (vedi sopra), il sollevamento del diaframma e il conseguente spostamento del cuore all'esterno (scarico alquanto difficoltato della cava inferiore).

Casi del genere non sono rari: Rauzier ne ha osservato 11 casi. Io stesso ho pubblicato un caso di gravi edemi con tutte le manifestazioni di un'insufficienza mitralica.

La stanchezza del cuore può talvolta manifestarsi in modo acuto e in rapporto con l'evolversi degli accessi febbrili: Gallenga (aprile 1902) ha comunicato due casi in cui si presentarono insieme con gli accessi e con essi scomparvero i segni di insufficienza mi-

tralica. Talora l'acuta stanchezza del cuore assume le apparenze di attacchi di *tachicardia parossistica* e *dilatazione acuta di cuore da malaria.*

Invece che l'insufficienza mitralica o la stanchezza cardiaca suaccennata si rinviene talvolta (Naamé) nei malarici quel rumore di galoppo con sede tricuspidale e con rinforzo e sdoppiamento del secondo tono polmonare, che con una certa frequenza si nota nei malati di fegato con gravi disturbi gastroenterici. La patogenesi di tale disturbo funzionale cardiaco risiede precisamente nelle condizioni delle grosse glandole ipocondriache.

L'importanza di queste nozioni per la clinica è evidente: nella cura dei malarici lo stato delle condizioni cardiache dev'essere particolarmente sorvegliato.

I fenomeni cardiaci acuti, quando seguono gli accessi febbrili, cedono piuttosto al chinino (che ne tronca le cause) che non ai cardiocinetici; quando si arriva al periodo del disturbato compenso ad infezione spenta, giovano assai i cardiotonici.

All'infuori dei disturbi funzionali d'origine miocardica si può affermare dalla malaria non originare lesioni cardiovascolari degne di nota. Le trombosi di fini vasi per globuli parassitiferi o leucociti pigmentati, e il rigonfiarsi e sfaldarsi degli endoteli dei capillari e le emorragie per lo più minime in singoli tessuti non rivestono importanza come fenomeni di disturbata circolazione, ma come lesioni di singoli parenchimi.

Nel miocardio non sembrano frequenti nè significanti: sono di sostanziale importanza in talune perniciose (vedi sopra).

Le pretese analogie ammesse da Durozier e da Maclagan tra reumatismo articolare e malaria non meritano neppure il ricordo. Lesioni endocardiche sono ammesse da alcuni (Durozier); ma non vengono riconosciute dai più provetti e sperimentati trattatisti (Colin, Kelsch, Laveran, Marchiafava e Bignami). Lanceraux descrive una particolare forma di endocardite.

Quest'endocardite con decorso acuto, ora verrucosa, ora ulcerosa, avrebbe sede quasi costante nell'aorta, specie sulle valvole. Che in soggetti malarici non di rado si rinvenga una tal forma di endocardite è innegabile, ed è pure facile a capire che, quando febbre intermittente era considerata senz'altro quale sinonimo di febbre malarica, essa si attribuisse alla malaria: ma, come provano luminosamente le osservazioni cliniche e i reperti anatomopatologici, quest'endocardite è soltanto l'effetto di infezioni secondarie (*specie della diplococcica*, che, come si sa, preferisce l'orificio aortico).

Nel sangue non parassiti malarici in evoluzione in rapporto con la febbre: la febbre va addossata all'endocardite che spesso nei malarici sopravviene nel corso di affezioni intercorrenti (angine e più spesso polmonite): nelle pagine valvolari si riscontrano germi piogeni o diplococchi.

Ad *endoaortite* acuta in rapporto con i parossismi febbrili accenna timidamente Potain: leggiera e temporanea ipofonesi sottosternale non è rara, deve mettersi però in conto della distensione dell'aorta sotto l'influenza della febbre e non darle valore patognomonico di lesione anatomica dell'aorta.

Che la malaria dia luogo ad *endoarterite cronica* è ammesso da Lanceraux e Huchard; ma non risulta tra noi nè all'esperienza clinica nè ai reperti anatomo-patologici. Non risulta neppure che i malarici, in quanto tali, siano più particolarmente disposti all'arteriosclerosi.

Le poche nozioni che ho qui riassunto mostrano che i fenomeni e le lesioni cardio-vascolari nella malaria devono ancora essere sottoposte a rigorose osservazioni cliniche ed anatomopatologiche.

Capitolo VI. — **Apparato respiratorio.**

Le condizioni morbose che la malaria crea nell'apparato respiratorio sono anche più complicate di quelle che crea nel circolatorio. Ciò è specialmente dovuto e alla facilità con cui sopraggiungono infezioni dall'esterno e allo svariato stato anatomico di singole sezioni del polmone.

L'infarcimento sia delle arteriole, sia delle venule, sia dei capillari alveolari con dege-

nerazioni degli endoteli, che si riscontra ordinariamente nei morti di perniciosa, deve riconoscersi, in minor proporzione, in ogni attacco febbrile. Ne sono l'espressione: l'affanno, il respiro frequente, la tosse stizzosa, con scarso escreato, soltanto di rado, e nei casi gravi, misto a sangue (emoptoe).

Quando l'infezione è intensa non è difficile trovare alle basi riduzioni di suono, rantoli secchi misti a rantoli a bolle medie diseguali e discretamente risonanti. I fenomeni di congestione attiva indotti dalla infezione malarica si sommano allora con fenomeni ipostatici, di cui è fondamento la debolezza cardiaca or ora trattata.

In tali condizioni di circolo, e con alterazioni secondarie degli endoteli che tappezzano le anse alveolari, e forse specialmente a causa della condizione biologica in cui la malaria mette l'organismo, entrano facilmente in scena infezioni secondarie. Lo pneumococco, isolato o associato a' germi ordinari delle alte vie del respiro, n'è l'agente principale. Dalla sua localizzazione vengono bronchiti, broncopolmoniti, pneumoniti, che, com'è noto, modificandosi sempre nel corso e negli esiti a seconda del soggetto, assumono aspetti singolari nei malarici, differenti, per es., a seconda che li attaccano ai primi parossismi dell'infezione o quando sono già cachettici.

Qui la malaria predispone a nuove infezioni: per converso possono su essa influire lesioni preesistenti dell'apparato respiratorio. Il polmone può avere antecedentemente in singole regioni aderenze pleuriche. Queste si ritrovano con predilezione o all'apice per pregressi e latenti focolai tubercolari o alle basi, specie a sinistra, per diffusione attraverso al diaframma del processo di perisplenite ordinario nei vecchi malarici. Per queste modificazioni anatomiche è alterata la mobilità e la circolazione della corrispondente zona polmonare; i processi morbosi che vi si stabiliscono sono quindi modificati nell'evoluzione.

Questi ricordi erano indispensabili per prepararci a intendere il problema dell'azione che la malaria esercita sull'apparato respiratorio; problema sul quale domina negli autori e nella clinica grande incertezza e criteri vaghi.

Bisogna cercare quindi, più che in qualsiasi altro punto, precisione di linguaggio.

Fino a che i fenomeni respiratori sono fugaci e decorrono paralleli con l'intensità e con l'andamento del parossismo malarico (e questo si constata perfettamente confrontando i fenomeni clinici con l'esame ripetuto del sangue) non si possono considerare che come *epifenomeni* dell'accesso.

Vanno descritti tra i sintomi dell'accesso febbrile e, quando presentano gravità speciale, servono a designare particolari forme perniciose (*pneumoniaca* e *pneumonica*, BACCELLI).

A dir vero queste congestioni polmonari, sieno pure accompagnate da alterazioni alveolari, svaniscono per lo più con rapidità e in modo apparentemente completo; non lasciano nè disturbi funzionali degni di nota, nè lesioni anatomiche determinabili. Non dànno luogo dunque a successioni morbose vere e proprie.

Con criterio errato si sono considerati ora come dipendenti da malaria ora quali successioni morbose di esse, fenomeni clinici che sono soltanto l'espressione di infezioni secondarie, specie diplococciche, con tanta frequenza esse si stabiliscono più o meno subdolamente dopo gli attacchi febbrili da malaria o in soggetti debilitati dalla malaria! Queste infiammazioni delle vie respiratorie insorgono e decorrono con sintomi poco spiccati, ma sono spesso gravi, in quanto risolvono lentamente e incompiutamente, e dànno luogo a complicazioni. Ripeto, qui all'infezione da malaria, segue, si associa, una infezione diplococcica: non si tratta di successione morbosa della malaria.

Similmente, in individui che abbiano segni di tubercolosi polmonare, si comprende di leggieri che uno o più accessi febbrili da malaria possano provocare delle congestioni intorno alle zone infiltrate e con aderenze pleuriche. Anche qui si tratta di associazioni morbose, e non di vere successioni morbose.

Risulta da quanto ho esposto che le successioni morbose della malaria a carico dell'apparecchio respiratorio hanno poca o punta importanza clinica.

Pertanto, prima di lasciare l'argomento, è necessario discutere, sia pur in breve, ma in modo esplicito intorno alla *pseudo-tubercolosi da malaria* già descritta da GRALL e intorno al così detto *pneumo-paludisme* di DE BRUN.

La pseudotubercolosi da malaria si localizza alle basi dei polmoni, specie del sinistro, in seguito alle aderenze pleuriche originate, attraverso il diaframma, dalla periepatite e dalla perisplenite. La preferenza a sinistra sarebbe determinata dalla frequenza e intensità maggiore della perisplenite. Essa è stata illustrata da GRASSET e accennata in quasi tutti i trattati della malaria.

Il processo morboso, per quanto preparato e localizzato dagli esiti della malaria, è da essa indipendente: è per lo più rappresentato da una bronco-polmonite, opera dei comuni germi patogeni delle vie respiratorie.

La malaria può ancora influire sulla sua evoluzione rendendola tarda, lenta; determinando ripetutamente nodi nuovi di bronco-polmonite accanto a quelli che guariscono; intercalando magari recidive e congestioni tra le tappe del processo flogistico.

Talvolta non si tratta di bronco-polmonite, ma una polmonite genuina si localizza in dette regioni e assume esito in risoluzione ritardata o in induramento.

Come ognun vede, se non evvi qui *schietta successione morbosa*, è tanta l'influenza indiretta della malaria sui processi che non reca meraviglia siansi alla malaria attribuiti.

Sul *pneumo-paludisme du sommet* di DE BRUN non mi fermerò a lungo. Dopo avervi accennato nel Congresso francese del 1888, lo illustrò largamente nel 1895, basandosi su 27 osservazioni. Dell'argomento si occuparono in seguito parecchi autori: LÈGUES, NAAMÉ, CRESPIN e MALFERT. In brevi termini, la *malattia di De Brun*, come alcuni vogliono chiamare questo *pneumo-paludisme,* consisterebbe in ciò: segni fisici di addensamento polmonare localizzato ad uno degli apici o ad ambedue, con pochi disturbi funzionali (tosse poca e stizzosa e sempre con scarso escreato mucoso), che si presenterebbero in malarici, per lo più con fegato grande e milza grande.

DE BRUN ne descrive due forme cliniche: l'acuta e la cronica.

Nella prima i fenomeni di addensamento polmonare si modificherebbero con l'andamento dell'accesso: e si spiegherebbero (?) con una congestione polmonare. Nell'unica autopsia esistente e pubblicata da DE BRUN stesso il polmone è stato trovato normale.

Nella seconda forma i fenomeni respiratori rappresentati da una specie di carnificazione del polmone si riducono sotto l'uso del chinino, ma scompaiono difficilmente del tutto. Le tre autopsie esistenti, una improntata da DE BRUN a LANCERAUX, una di DE BRUN stesso, una del suo allievo LÈGUES non dimostrano in nessun modo che il processo addensante dipendesse dalla malaria.

DE BRUN riunisce in tabella comparativa i criteri differenziali (dodici!) tra la tubercolosi e la forma da lui descritta. Poichè però egli ammette che il suo *pneumo-paludisme* possa complicarsi con bronchite, con tubercolosi, ecc., nessuno dei molti segni differenziali ha valore, quando si voglia per esempio ammettere — lo che oggi nessuno metterà in dubbio — che la tubercolosi polmonare possa decorrere più o meno cronicamente in un soggetto malarico. Talvolta non sarà la tubercolosi, ma saranno gli esiti di una polmonite genuina o di broncopolmoniti pleurogene che costituiranno la base anatomica del *pneumo-paludisme.*

Esso, cioè a dire l'addensamento polmonare, sia come prodotto direttamente dalla malaria (forma *acuta*), sia come esito delle lesioni provocate dalla malaria (forma *cronica*) ritengo debba porsi in quarantena.

I fatti osservati da DE BRUN e dagli altri debbono verosimilmente ascriversi a complicazioni.

Quasi appendice alle lesioni dell'apparato respiratorio, accenno alle frequenti epistassi che intervengono negli accessi febbrili (specie da terzana subentrante), e che talvolta si ritrovano negli stati discrasici della cachessia malarica.

III.

OSPEDALE DEGL'INCURABILI – 1ª SALA DONNE. REPARTO DIRETTO DAL PROF. SENISE.

Un caso di tubercolosi primaria della milza con ascite chilosa e chilo-torace

per il dott. GIULIO PALUMBO, coadiutore ordinario.

I.

Occasione del presente studio è stato il caso clinico di un'inferma accolta nella prima Sala Donne dell'ospedale degl'Incurabili, al letto n. 79 del reparto diretto dal prof. Senise, cui debbo sentite grazie per le cortesie delle quali mi è largo nel servizio ospedaliero.

B... M..., di anni 28, della provincia di Caserta, contadina, maritata, con un sol figlio, che nulla d'importante presenta dal lato gentilizio se non si voglia notare la morte del padre per affezione bronco-pulmonare di dubbia natura, che ha vissuto sempre in ottima aria, che non è stata bevitrice nè ha sofferto sifilide o altri gravi malanni, ma che ha dovuto solo sottostare a lavori penosi ed alle influenze atmosferiche — fa rimontare a nove mesi innanzi l'inizio dell'attuale malattia. La quale esordì con dolori verso l'ipocondrio sinistro, cui succedettero man mano una tumefazione progressiva dell'addome, poi dolori anche all'ipocondrio destro e poi accessi febbrili intermittenti, che ebbero la durata di tre mesi, e che anche da tre mesi sono completamente cessati.

L'inferma, di colorito pallido, profondamente denutrita, ma di buona costituzione scheletrica, senza ipertrofie glandolari e senza edemi agli arti inferiori, soffre, fin dal primo momento venuta in sala, per grave dispnea che l'obbliga alla posizione ortopnoica con tendenza al decubito laterale destro. Soffre anche di tosse con espettorato mucoso denso ed attaccaticcio, ma soffre sopratutto per una penosa sensazione dell'addome. Ha scarso appetito e digestione stentata, onde da tempo è obbligata a nutrirsi a prevalenza di latte.

All'esame obbiettivo l'addome si presenta tumido, alquanto sfiancato sui lati, con notevole sviluppo delle vene sottocutanee, con grande tensione delle pareti, lievemente dolenti alla palpazione profonda. Ed è facile constatare la presenza di grande quantità di liquido libero nel cavo peritoneale e di altro liquido nel cavo pleurico destro, ma, appunto per lo stato di tensione delle pareti addominali e dell'abbondante raccolta liquida, non riesce possibile un esame soddisfacente della milza e del fegato, quantunque quest'ultimo sembra che non abbia subito modificazioni notevoli. Toni cardiaci deboli, polsi 85-90. Temperatura al cavo ascellare 36, 36-5. Nell'espettorato nè fibre elastiche, nè bacilli di Koch. L'analisi dell'urina

fa rilevare traccie d'albumina, aumento dei fosfati in genere, urea 15 per mille. L'esame del sangue dà 3,800,000 eritrociti e 12,000 leucociti, lieve poichilocitosi.

Per i dati fin qui raccolti bisognava escludere dalla diagnosi — e le ragioni sono ovvie e si omettono per brevità — la malaria, le malattie epatiche e cardiache o di natura sifilitica o cancerigna: nè la sindrome morbosa poteva ammettersi come dipendente, se non in tutto, in gran parte almeno da affezioni renali. Bisognava perciò fermarsi all'idea che si trattasse di una *polisierosite tubercolare*. Pronto sollievo reclamava intanto l'inferma alla sua dispnea ed alle altre sofferenze divenute sempre più imponenti, cosicchè senza ulteriore indugio fu fatta la paracentesi, mercè la quale si estrassero circa otto litri di liquido, mentre altra discreta quantità di liquido fu cavata dopo qualche giorno dalla pleura destra. E questi due liquidi, il peritoneale ed il pleurico, identici per caratteri fisici e chimici, non erano, come si sarebbe potuto supporre, sierosi, o siero-ematici o purulenti, sibbene, con grande sorpresa, di natura decisamente chilosa.

Aveva difatti questo liquido un colorito bianco opalino e, posto in un bicchiere, faceva risaltare, colla finezza e regolarità dell'emulsione, il suo aspetto chiaramente lattescente. Con reazione debolmente alcalina e colla densità di 1016, risultava al microscopio costituito soltanto di fine granulazioni grassose solubili nell'etere e di qualche rarissimo linfocito. Conteneva altresì molta albumina e traccie di fibrina, con pochissima tendenza alla coagulazione ed alla putrefazione. Aveva invece — a giudicare dall'addome dell'inferma il quale riprese, dopo qualche giorno dalla paracentesi, le dimensioni di prima e permise di estrarre in tale stato, mediante una siringa esplorativa, altro liquido dell'identica natura — una grande tendenza alla rapida riproduzione.

La natura del liquido nonchè contradire, veniva, come è chiaro, in appoggio della diagnosi fatta, tuttavia, per avvalorarla maggiormente, disposi l'inoculazione alle cavie. Se nonchè l'inferma, d'un tratto aggravatasi, venne di lì a poco a morire in modo improvvisamente rapido.

Ed ecco il risultato dell'autopsia eseguita dal valoroso dott. Fabozzi, che regge con tanta competenza l'Istituto anatomo-patologico Armanni, annesso all'ospedale:

DIAGNOSI ANATOMICA: *Tubercolosi primaria della milza.* — Tubercolosi miliare del peritoneo. Ascite chilosa. Pleurite chilosa a destra con atelettasia pulmonare. Pleurite adesiva a sinistra con enfisema pulmonare.

Descrizione. — Costituzione scheletrica meschina, colorito pallido, nutrizione scaduta, addome tumido, rigidità cadaverica scomparsa. All'apertura dell'addome vengono fuori circa quattro litri di liquido di aspetto chiloso libero nel cavo peritoneale. Il fegato sporge per circa due dita

trasverse dall'arco costale e la milza ingrandita raggiunge quasi la linea mediana.

La superficie del peritoneo è tempestata di numerosi noduletti piccolissimi quanto un acino di miglio, che hanno tutti l'aspetto di tubercoli miliari. Nel torace destro si contengono circa due litri di liquido dello stesso aspetto del peritoneale, però le superficie delle pleure non fanno notare tubercoli.

Il pulmone corrispondente è atelettasico, spinto contro la doccia costo-vertebrale. Le pleure (lamine) di sinistra aderenti fra di loro per forti briglie cicatriziali, e nel polmone le note dell'enfisema vicariante.

Niente d'importante nel cuore e nel pericardio. Milza ingrandita, misura in lunghezza centimetri 25, ed in larghezza 20, ed occupa tutto l'ipocondrio sinistro, spingendosi in avanti verso la linea mediana. Sulla superficie la capsula è inspessita e vi si notano chiazze grigiastre di diversa dimensione, da uno a parecchi centimetri di diametro. Sulla superficie del taglio si nota che il parenchima è cosparso di enorme quantità di tubercoli, di colorito vario ed in diverse fasi di caseificazione e di diversa grandezza, da un'avellana ad una grossa arancia.

La polpa limita i noduli neoformati ed è di aspetto quasi normale, sole le trabecole sono abbastanza apparenti. Il fegato lievemente ingrandito fa notare le apparenze della degenerazione grassa.

Nei reni la capsula è con certa difficoltà distaccabile e nel parenchima si hanno le note della nefrite interstiziale cronica.

Niente d'importante nello stomaco e negli intestini. L'apparecchio genitale è normale.

Niente nelle capsule surrenali e nel dotto toracico.

II.

Ci troviamo adunque dinanzi ad un caso tipico di *tubercolosi primaria della milza*, che, conosciuta e studiata da pochi anni a questa parte, alcuni autori hanno voluto elevare al grado d'entità nosologica distinta, con speciale sindrome fenomenica. E si è detto che l'età giovanile ed il sesso maschile fossero i preferiti e che esordisse d'ordinario con dolori all'ipocondrio sinistro, accompagnandosi per lo più a cianosi ed iperglobulia. Ma son così pochi i casi finora registrati e seguiti al reperto anatomico, e questi pochi casi differiscono tanto, come fenomenologia, l'uno dall'altro, che a me sembra più pratico far di essi breve cenno, lasciando al lettore le conchiusioni, anzichè da essi elevare un quadro morboso, ancora confuso ed incerto.

Notevole, per ordine cronologico, è il caso di Marriott (1895) riferentesi ad una donna di 30 anni in cui la milza era, senza dolori, rapidamente cresciuta, e, asportata, si trovò di 20 cm. di lunghezza e 13 di larghezza. Al taglio poi si presentava piena di noduli giallastri costituiti da un ammasso di granulazioni tubercolari. La donna guarì dell'operazione e questo caso manca naturalmente dell'autopsia.

Quénu e Baudet (1898) rapportano il caso di una donna di 20 anni che, a causa di pregresse emottisi, bronchiti ed adenopatie, sospettarono affetta di tubercolosi. Dopo un tempo piuttosto lungo cominciò quest'inferma a notare un tumore della milza che progressivamente cresceva di volume fino al punto da doversi dopo due anni assoggettare all'operazione. La milza fu trovata del volume di una testa d'adulto, di colorito grigio-biancastro, fluttuante, ed all'incisione fuoriuscì una sostanza fibrinosa contenente i bacilli di Koch, con eliminazione progressiva del detritus. Guarigione dell'operazione, e per conseguenza anche in questo caso manca l'autopsia.

Widal e Rendu (1899) riferiscono di aver seguito per parecchi anni un tipo speciale di *splenomegalia tubercolare.*

L'infermo, un uomo a 31 anni, cominciò ad avvertire dolore all'ipocondrio sinistro ed a notarvi la presenza di una tumefazione di così lento sviluppo che, a riempire poco più della metà dell'addome, impiegò otto anni. Aveva cianosi ed iperglobulia, il numero dei corpuscoli rossi per mmc. essendo di 6,200,000 e quello dei bianchi 6000. Alla autopsia la milza si trovò di 30 cm. nel diametro verticale e di 47 di circonferenza ed era infarcita di masse caseose più o meno grosse, comportandosi a guisa di un grande ganglio tubercolare. La tubercolosi vi restò infatti localizzata parecchi anni e solo al fegato, negli spazi portali, si osservavano col microscopio numerosi follicoli tubercolari, ed al pancreas ed ai reni alcune piccole granulazioni anche tubercolari.

Martin ne osservò un caso analogo, ma senza cianosi.

Achard in un caso di *flegmasia alba dolens* trovò all'autopsia la milza voluminosa racchiudente nodosità grigiastre con cellule giganti e bacilli, senza lesioni tubercolari in qualsiasi altro organo.

Collet e Gallavardin han pubblicato, fra l'altro, il caso di un tumore splenico, voluminoso, di non meno due anni, che non era dolente e che si accompagnava ad ipertrofia del fegato: non vi era cachessia, nè leucemia.

All'autopsia si trovò: tubercolosi massiva primaria della milza, con cellule giganti all'esame microscopico, epatite tubercolare, follicoli tubercolari negli spazi delle vene porte, ed uno o due noduli fibro cretacei antichi alla sommità del pulmone.

Auché (1901) riferisce il caso di un uomo a 28 anni, senza antecedenti ereditari, ma che da parecchi anni soffriva di tosse nella stagione invernale. Però da 8 anni aveva cominciato ad avvertire, con una sensazione penosa, la tumefazione dell'ipocondrio sinistro. Ecco il reperto anatomo-patologico: enorme ingrandimento della milza, con formazione di una rete di connettivo a fibre dense che avevano distrutto interamente i

noduli del Malpighi, e con formazione di noduli tubercolari. L'inoculazione a due cavie di frammenti di tessuto splenico ebbe risultato positivo. Il fegato, il grande epiploon, il peritoneo, la pleura parietale erano invasi dal processo tubercolare.

Notevole pure il caso di Ferrand e Rathery (1891) di una inferma con grossa milza e grosso fegato e sintomi di lesione mitralica. All'autopsia fu constatata la tubercolosi primaria della milza ed endocardite vegetante di cui gli essudati, all'esame istologico, furono trovati di natura tubercolare.

Questi i casi più notevoli, brevemente riassunti, di tubercolosi primaria della milza finora notati, ma è necessario aggiungere che da essi si è voluto anche dedurre la forma delle alterazioni anatomo-patologiche, le quali, in conchiusione, si ridurrebbero ai seguenti tre tipi:

a) *Tipo splenico*, nel quale l'unica ad essere interessata in tutto il decorso dell'affezione è la milza. Vi appartengono i casi di Scharoldt, Burke, Marriott, Achard e Castaigne.

b) *Tipo spleno-epatico*, nel quale, oltre la milza è tumefatto anche il fegato per l'accumulo dei globuli bianchi che per via sanguigna vi arrivano dalla milza nello stesso modo che fanno i gangli dell'ascella per la tubercolosi mammaria. Questo è il tipo dei casi di Coby, Rende, Widall, Martin e Gallevardin.

c) *Tipo spleno-epatico-ganglionare* e ne è stato riferito un esempio da Courmont: si trattava di una vera linfadenia tubercolare massiva della milza e colonizzazione ulteriore nel fegato, mentre gli altri visceri rimanevano sani.

Ma, nel caso da me studiato, quali e di che entità furono le alterazioni istologiche che si potettero accertare al microscopio?

Dai vari tagli dei punti più importanti della milza, misi alcuni nell'alcool assoluto, altri nel liquido di Flemming, altri in quello di Müller, e di questi ultimi parlerò a preferenza per esser venuti i preparati più netti e precisi.

Fatti adunque rimanere i pezzi per 8 giorni nel liquido di Müller, per 24 ore nell'acqua corrente, e successivamente nell'alcool e nello xilolo, messi poi i medesimi prima in paraffina a 37° e poi a 45°, feci l'inclusione ed i tagli eseguiti col microtomo colorai colla doppia colorazione dell'ematossilina e dell'eosina.

Guardando il preparato a piccolo ingrandimento si notavano ad una osservazione d'assieme, fra tratti di tessuto normale, degli ammassi di elementi più o meno gradatamente alterantisi a misura che si allontanavano dalle parti sane fino ad apparire come una massa amorfa granulosa.

Iperplastico si rivelava il connettivo proprio della milza, iperplastici ed ipertrofici i corpuscoli del Malpighi, inspessita notevolmente la capsula, abbastanza dilatati ed iperemici i vasi. Ma, con più forte ingrandimento, e con più minuta osservazione, più precise ed estese alterazioni si lasciano osservare.

Difatti gl'innumerevoli prolungamenti ramificati che, emanati dalla capsula della milza, a guisa di trabecole s'intromettono nel parenchima, sono molto dilatati e ripieni di sangue. Il connettivo, di cui dette trabecole son costituite, è iperplastico, le fibrille sono addensate così da far perdere al tessuto il suo aspetto reticolato per quello più o meno omogeneo come di avanzata fase fibrosa.

Qua e là gli elementi linfoidi si mostrano in via di degenerazione, la quale è più spiccata nei loro nuclei, sicchè se parecchi di essi sono in *cariolisi*, altri han già raggiunto la fase *di carioressi* colla rottura della membrana nucleare. E, come conseguenza di questi processi, mentre in alcuni elementi il nucleo appare vescicoloso e pallido, in altri il protoplasma, perduto il suo aspetto finemente granuloso, si è reso più o meno omogeneo con formazione di vacuoli rappresentati, come risulta dai preparati fissati in acido osmico, da piccole goccioline di grasso. Iperplastici ed ipertrofici appaiono anche gli elementi dei corpuscoli del Malpighi ed i loro capillari dilatati ed iperemici. E sono proprio essi, questi corpuscoli la sede di quelle importanti modificazioni che dimostrano la parte principale che hanno nello insorgere e nello esplicarsi del processo tubercolare che interessa la milza. Difatti in molti di essi gli elementi cellulari cadono in decisa necrobiosi: la loro struttura scompare ed è sostituita da una sostanza simile per l'aspetto ad un ammasso di granuli amorfi con intorno un accumulo notevole di linfociti mono e polinucleati. In altri tratti il processo in grado più avanzato invade completamente il corpuscolo, che è interamente scomparso, mentre il processo distruttivo, la necrosi caseosa, invade anche il parenchima proprio della milza.

Ed è precisamente in questi tratti che ho potuto notare in spazii linfatici delle elegantissime cellute giganti, ma non in quel numero che si è soliti riscontrare in processi tubercolari di altri organi. E, particolarità ancora notevole: nel corpuscolo del Malpighi, dove d'ordinario s' inizia il processo, la cellula gigante che ne rappresenta la fase iniziale, non ho potuto notarla, invece le ho trovate più facilmente in quei tratti in cui il processo era abbastanza evoluto ed aveva invaso, come si è detto, il parenchima dell'organo.

Si osservava ancora in alcuni tratti la fusione di due tubercoli piccoli vicini in uno più grande; e quando per parecchi di questi piccoli tubercoli si era ripetuto il medesimo processo, allora in quei tratti appariva una

chiazza, abbastanza notevole ed estesa, di elementi in necrobiosi. Ma mai degenerazione grassa, fuorchè in qualche tratto abbastanza lontano dal tubercolo, qualunque ne fosse la fase di sviluppo.

III.

I dati anamnestici dell' inferma da me studiata, che fanno rimontare l' inizio della malattia a quasi un anno prima della morte, con fenomeni dolorifici localizzati all' ipocondrio sinistro, che gradatamente si tumefà, il reperto anatomo-patologico che registra processi tubercolari soltanto nel peritoneo ed in forma miliare, mentre poi riscontra quelle notevolissime, profonde ed antiche alterazioni della milza, e sopratutto lo studio istologico or ora riferito della milza medesima, ci permettono di affermare sicuramente, senza alcun'ombra di dubbio, che ci siam trovati dinanzi ad un caso tipico di tubercolosi primaria di questo organo. Ed anzi, se si considera che tale affezione, come innanzi si è visto, solo da pochi anni ha incominciato ad essere riconosciuta, sicchè fino ad oggi i casi registrati non superano la diecina o la superano di poco; se si considera inoltre che su alcuni di questi casi, come si può constatare dal riportato resoconto, non si può giurare mancando l'autopsia, mentre per altri, a causa di sintomi di tubercolosi pulmonare sofferti in vita, o di lesioni tubercolari avanzate riscontrate in molti altri organi in morte, è legittimo il dubbio che possano appartenere alla entità nosologica di cui ci occupiamo; se, dico, si considera tutto ciò serenamente, bisogna conchiudere che il nostro è *uno dei tre o quattro veri casi di tubercolosi primaria della milza finora pubblicati.*

D'altronde, a conferire a questo caso maggiore importanza, concorre evidentemente la concomitante *ascite chilosa*, perchè, quantunque il reperto abbia segnato come integro il dotto toracico, tuttavia, ricordando i caratteri fisici, chimici e microscopici del versamento peritoneale e pleurale, la sua natura chilosa non può essere posta in dubbio.

Oggetto di viva discussione fra i patologi è stato, come si sa, la genesi e la natura del liquido che il più delle volte nel peritoneo, più raramente nella pleura, si è trovato di aspetto variamente lattescente e di varia densità. E se ai reperti si son riscontrati, come processo morboso fondamentale e determinante, quasi sempre la tubercolosi e il carcinoma, più frequentemente questo che quella, e più raramente la cirrosi epatica e qualche volta il morbo di Bright, vario invece è stato il risultato che il liquido in parola ha dato all'esame, e varie, per conseguenza, ne sono state le interpretazioni. Tutte però possono rientrare in due prime grandi divisioni, di *ascite chilosa*, cioè, quelle nella cui forma-

zione il chilo prendeva parte preponderante e di ascite *pseudochilosa* o *adiposa* o *chiliforme* quelle formate da liquidi che del chilo non avevano che l'aspetto più o meno simigliante.

Le ricerche bibliografiche di Bargebuhr rimontanti a più di 200 anni addietro, non hanno fornito sino al 1896 che 68 casi di ascite lattescente, 48 delle quali erano chilose vere e 20 pseudochilose. Fino al 1899 erano notati circa 90 casi; ma le due osservazioni più antiche sono una del 1700 fatta da Vernage ed un'altra del 1702 da Pawcy-Saviard. E facendo una rapidissima corsa nella letteratura relativa, troviamo notevoli nella prima categoria, cioè di ascite chilosa vera, i seguenti casi:

1° Il caso di Strauss, in cui l'irruzione del chilo nel peritoneo avviene per trasudamento dei chiliferi.

2° Il caso di Renvers, di un'ascite chilosa per obliterazione delle vene sottoclavicolare ed ascellare, consecutiva ad eresipela flemmonosa, in una donna di 36 anni e nella quale all'autopsia si trovò il canale toracico flessuoso e dilatato.

3° I dieci casi di chilotorace riferiti da Busey e dipendenti da lesioni del dotto toracico o per traumi o per altri processi patologici, ovvero, nei casi di dotto toracico integro, per trasudazione delle pareti vasali con obliterazione del loro lume.

4° I due casi di ascite chilosa riferiti da Santi Flavio, per pressione sul dotto toracico di un carcinoma della testa del pancreas.

5° Il caso di pleurite con ascite chilosa riferito da Turney, in cui il canale toracico era dilatato ed ostruito alla sua imboccatura da una trombosi della giugulare interna e sottoclavicolare per embolo cancerigno.

6° I casi di Gross, Esmonet ed Hirz.

7° Il caso di Smith in cui il versamento chiloso era prodotto dalla compressione di piccoli noduli neoplastici (cancerigni) del peritoneo e consecutiva occlusione dei chiliferi del mesentere, o per deposito di neoplasia o per aderenze dovute alla peritonite cronica.

8° I casi di Maguire e di Hirtz.

9° Il caso di Pagenstecher, di un bambino di quattro mesi e mezzo, con ascite chilosa in cui, inciso il peritoneo, si trovò dilatazione considerevole dei chiliferi e poi peritonite cronica di cui era conseguenza la compressione dei chiliferi con successivo versamento.

In quanto poi all'altra categoria, quella cioè che comprende i versamenti così detti *pseudochilosi*, degni di nota sono i casi seguenti:

1° I due casi di Gueneau de Mussy, di versamento pleurico analogo ad emulsione grassa, dovuta alla degenerazione in grasso dei leucociti e degli essudati infiammatorii. Di questa opinione circa la genesi del liquido lattescente, sono Vidal (1882) e Letulle (1884).

2° Il caso di Lion (1893) di ascite lattescente non chilosa, dovuta a produzione e dissoluzione di una sostanza albuminoidea molto affine alla caseina.

3° I sei casi di Hammarsten, che hanno molta analogia col precedente.

4° Il caso di Achard, di un liquido nel quale l'aspetto lattescente era dovuto a minima quantità di grasso, ma a grande quantità di globulina e nucleina.

5° Il caso di Sainton, analogo al precedente.

6° Il caso di Gross, in cui l'aspetto speciale del liquido era dovuto alla lecitina, di cui l'importanza nella genesi dell'opalescenza è stata segnalata da Micheli e Battiroli, essendo sufficiente a determinarla una quantità anche minima di essa.

Strauss cita anche lui casi analoghi.

Nel nostro caso, intanto, non poteva invocarsi la grande quantità di globulina e nucleina, nè la lecitina, nè la caseina, per la genesi del versamento lattescente, laonde, tenuto conto massimamente della grande quantità di grasso in esso contenuto, della scarsezza dei globuli bianchi che appartenevano d'altronde alla varietà dei linfociti e tenuto anche conto che qui non si può nemmeno sospettare la filaria, mancando, tra gli altri sintomi, la chiluria; si dovrà concludere senz'altro per la sua origine decisamente chilosa. E così solo potrà spiegarsi anche l'enorme quantità di grasso che il versamento conteneva, poichè i chiliferi, secondo le ricerche di Ludwig, Munck e Rosenstein, del chilo assorbono solamente il grasso, gli altri principii alimentari assorbiti attraversando i capillari sanguigni dei villi, per andare al fegato. E di alimentazione grassa invero la nostra inferma non difettava, essendo, come già si è detto, sottoposta da tempo a dieta lattea, quando più, quando meno rigorosa. E così solo si potrà spiegare infine la rapida riproduzione del liquido della medesima natura avvenuta nello spazio di pochi giorni dopo il parziale svuotamento.

Se dunque l'ascite e per essa anche il versamento pleurico — pel noto rapporto di diretta corrispondenza mediante i linfatici del diaframma — erano di natura chilosa, come, ripeto, tutto ciò ha potuto avvenire a dotto toracico integro?

Qui, d'altronde, per tentare una spiegazione, non cade neppure in acconcio d'invocare l'esperimento di Variot, che vide nei cani nutriti a solo latte, il siero diventare lattescente, nè il caso citato anche da lui, di un bambino con morbo di Bright, tenuto a solo latte, di cui il siero era divenuto del pari lattescente, perchè quest'esperimento e questo caso sono rimasti isolati, e, più che altro, perchè di siero lattescente non si è avuto mai traccia nella nostra inferma, nè in vita nè in morte.

E, ad ogni modo, di nuove interpretazioni si ha poco bisogno, la patogenesi di questo versamento essendo molto chiara se si consideri che i prodotti della peritonite tubercolare, consecutivi alla tubercolosi primitiva della milza, han potuto determinare una certa pressione e stasi dei chiliferi mesenterici, e quindi, per diapedesi, la fuoriuscita del chilo dai vasi. Tanto più che a favorire la diapedesi concorre da una parte la struttura dei vasi chiliferi che, come si sa, son formati di una parete di semplici cellule epitelioidi, sinuose, forse provviste di piccoli stomi o lacune nei punti convergenti della loro saldatura, e dall'altra parte la facile alterazione che siffatte pareti posson subire nei morbi cronici esaurienti, tra i quali la tubercolosi si disputa senza dubbio il posto d'onore. Nè diversamente, d'altronde, è avvenuto nei casi di Busey, di Smith e di Pagenstecher, il nostro distinguendosi soltanto per la contemporaneità del versamento chiloso nel peritoneo e nella pleura.

IV.

Da quanto precede mi credo autorizzato a conchiudere:

1° che la *tubercolosi primaria della milza* esiste come entità nosografica distinta, e che per conseguenza si può, quando la diagnosi è fatta a tempo, intervenire chirurgicamente con probabilità di successo;

2° che i *versamenti chilosi*, di cui la causa più comune è la tubercolosi, possono prodursi anche a dotto toracico integro;

3° che infine il mio caso è uno dei pochissimi di tubercolosi primaria della milza accertati tali dall'autopsia e dallo studio istologico. E considerato poi in unione ai concomitanti chilotorace ed ascite chilosa, deve, più che raro, ritenersi l'unico che sia stato finora registrato nella letteratura medica.

Napoli, maggio 1904.

BIBLIOGRAFIA.

Archives de médecine expérimentale, 1893-1901.
La Semaine médicale, 1897-1904.
Revue des sciences médicales, 1873, 74, 88, 96, 97, 98.
La Riforma medica, 1891 e seguenti.
Gazzetta degli ospedali, 1891, 93, 94, 95, 97, 99, 900, 902, 903, 904.
Rivista Veneta, 1904.
Rivista critica di clinica medica, 1904.
Annuario delle scienze mediche, 1886.
Supplemento al Policlinico, 1897, 98, 99, 900.
The American Journal of the medical sciences, 1899.
The Lancet, 1885.
DIEULAFOY. — *Manuale di patologia interna.*
LUCIANI. — *Fisiologia dell'uomo*, 1901.
LUSTIG. — *Patologia generale*, 1901.
Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie. — Jena, 1902.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DI FIRENZE
diretto dal prof. G. BANTI.

Sull'origine dei linfociti negli essudati sierosi della pleura

per il dott. G. MASSART, assistente volontario.

La citodiagnosi è considerata da molti come un mezzo sicuro per stabilire la natura delle pleuriti sierose. I polacchi Korcziriscki e Wernichi in base a loro osservazioni sostennero per i primi nel 1896 che, se in un liquido tolto dalla pleura si riscontrano molti linfociti e pochi o pochissimi polinucleati, si deve ammettere che la sierosa è in preda ad un processo tubercolare, mentre la prevalente formula polinucleare neutrofila depone per la tendenza alla suppurazione o per la natura cancerosa della malattia. Nello stesso anno il Winiascki di Varsavia si occupò di questo argomento e nel suo lavoro che porta il titolo « Della importanza dei linfociti nei liquidi pleurici », determinò il numero di elementi morfologici contenuti in un millimetro cubo e le oscillazioni di essi sotto le più variate circostanze.

Nel 1900 Widal e Ravaut, rivestendo a nuovo il concetto della citodiagnosi, ne riaffermarono il valore e conclusero asserendo che la presenza quasi esclusiva dei linfociti nei liquidi pleurici è l'esponente di una forma tubercolare, nello stesso modo che i polinucleati neutrofili in numero notevole stanno a rappresentare una flogosi di natura diversa (da diplococco, streptococco, stafilococco, ecc.).

I lavori in appoggio alle conclusioni di questi autori si moltiplicarono rapidamente ed ormai può dirsi che non si contino più; ma contro tutti insorse decisamente il Patella, che con un lungo e geniale lavoro completato l'anno decorso, si oppose al concetto dei precedenti osservatori, infirmando la sicurezza e l'importanza della citodiagnosi e dimostrando che quelle cellule mononucleate, della grandezza approssimativa di un globulo rosso, con nucleo fortemente tingibile ed un aloncino basofilo, non erano linfociti, ma epiteli pleurici caduti nel liquido ed ivi degenerati.

Oggi, adunque, volendo tagliar corto sulla parte storica, la questione si trova a questo punto: da un lato si sostiene che nei liquidi pleurici, in certe date condizioni, possono riscontrarsi dei linfociti; da un altro si nega recisamente la loro esistenza. Per quanto, come dicevo, si sia

scritto ad esuberanza sull'argomento, una dimostrazione attendibile non è stata ancor data e di ciò ne fa fede la frase colla quale il Wolff, il più strenuo difensore della linfocitosi attiva e della natura linfocitica di queste cellule, chiude una nota critica contro l'asserzione del Patella: « i difensori della natura linfocitica di questi elementi, egli dice, si troveranno nella favorevole posizione di aver dalla loro parte la vittoria, quando una sola volta abbiano data la prova esatta che tali elementi non sono prodotti di degenerazione di epiteli, ma puri linfociti ».

Io ho creduto di portar luce sull'argomento, rivolgendomi, anzichè allo studio istochimico degli elementi cellulari contenuti nel liquido pleurico, all'indagine istologica della pleura stessa, sembrandomi che questo dovesse essere il miglior modo per risolvere la questione. Infatti, ho pensato che se le cellule, battezzate dai più per linfociti, fossero tali, non potrebbero giungere nel cavo pleurico altro che emigrando dai vasi sanguigni della sierosa, o provenendo nella cavità per le vie linfatiche; ad ogni modo con l'esame istologico accurato della pleura avrei avuto la possibilità di ritrovarli nello spessore di essa ed al di dentro dell'epitelio che la riveste.

Nel periodo di vari mesi ho necroscopizzato 4 individui affetti da sierosite tubercolare: in uno, che fu toracentizzato, ho potuto esaminare in vita il liquido pleurico; negli altri raccolsi il liquido all'autopsia: tanto nel primo che nei secondi riscontrai costantemente numerosissime cellule aventi i caratteri morfologici e di colorabilità propri dei linfociti.

Caso I. — N.... B...., da Firenze, d'anni 27, proveniente dall'ospedale del Bonifazio, con polisierosite. Era stato ricoverato in un turno speciale di tubercolosi, perchè nei suoi escreati era stato rinvenuto il bacillo di Koch. Alla necroscopia si riscontravano 900 cmc. di liquido citrino nella pleura destra, circa 400 cmc. nella sinistra, ed oltre 1000 cmc. esistevano nel peritoneo. In nessuna sierosa si osservavano macroscopicamente produzioni tubercolari e pochi stracci di fibrina si trovavano sparsi qua e là; alla base del cervello si trovava un denso essudato purulento di aspetto bianco giallastro e lungo la silviana da ambedue i lati apparivano manifesti numerosissimi tubercoli miliarici. L'apice del polmone sinistro era retratto e presentava due cicatrici fibrose; pressochè all'altezza del solco prodotto sul viscere dall'arteria succlavia, tagliando il parenchima, si trovava centralmente una cavernula che non superava la grandezza di una noce avellana e quasi dell'aspetto di una semplice bronchiettasia, però l'esame microscopico rivelò la presenza di tubercoli nelle pareti. Null'altro di notevole nei polmoni. Le ghiandole peribronchiali erano fortemente tumefatte e presentavano un aspetto midollare tutte ad eccezione di una a sinistra che era caseificata; quelle del mesenterio presentavano una lieve tumefazione.

Caso II. — G... U..., di Firenze, di anni 7, proveniente dalla Clinica pediatrica con diagnosi di tubercolosi miliarica, che vien confermata al tavolo anatomico.

Nella cavità pleurica di sinistra, al momento dell'autopsia, esiste una piccola quantità di liquido siero-fibrinoso e su quasi tutta la parete si trova un velo di fibrina; qua e là nel 1°, nel 2° e nel 3° spazio intercostale apparivano rari tubercoli (5 o 6) della grandezza di un seme di canape e di aspetto giallastro; nel rimanente della superficie pleurica, togliendo la fibrina, appariva manifesta l'iniezione vasale. Io asportai e fissai quasi totalmente la pleura dell'8° e del 9° spazio.

CASO III. — G... L..., da Firenze, ricoverato nell'ospedale di Santa Maria Nuova, per pleurite essudativa a destra, fu toracentizzato due volte in vita e nel liquido rinvenni sempre numerosissimi linfociti, abbondanti globuli rossi e discreta quantità di polinucleati neutrofili con qualche raro eosinofilo.

Durante la sua degenza nell'ospedale si scompensò il cuore già affetto da insufficienza e stenosi mitralica. All'autopsia, oltre al vizio cardiaco, si riscontrarono nel cavo pleurico di destra circa 800 cmc. di liquido sieroso, che conteneva, assai più di quello esaminato in vita, polinucleari neutrofili, fatto che io metto in rapporto coi focolai di broncopolmonite che si trovavano nel polmone di questo lato e col cattivo funzionamento cardiaco manifestatosi con rapida intensità negli ultimi due o tre giorni. Nessuna traccia manifesta di tubercolosi sulla pleura, che era totalmente ricoperta da fibrina, mentre dallo stesso lato si trovava una massa ghiandolare peribronchiale formata dalla fusione di 3 ghiandole, una tumefatta ed antracotica, una calcificata ed una caseificata, che davano alla superficie di taglio un aspetto di mosaico.

CASO IV. — C... V..., di Campi Bisenzio, fu degente per oltre un mese nel primo turno medico dell'ospedale di Santa Maria Nuova; ebbe febbre serotina oscillante fra 37.8-39.1; all'autopsia trovai sinechia completa della pleura destra e nel polmone di questo lato esistevano molti tubercoli di varia grandezza in tutti e tre i lobi; nel polmone di sinistra niente di notevole ad eccezione di aderenze fibrose in corrispondenza dell'apice. Nella cavità pleurica sinistra erano raccolti circa 700 cmc. di liquido citrino che conteneva sospeso qualche sottile straccio di fibrina; la sierosa era opacata ed in qualche punto ricoperta da stratificazioni fibrinose; anche il pericardio, specialmente il foglietto parietale, era più opaco del normale ed il liquido contenutovi pur non presentando caratteri speciali era aumentato più del doppio. Le ghiandole peribronchiali di destra erano per la maggior parte caseificate, mentre a sinistra macroscopicamente mostravano solo una lieve tumefazione. Nel peritoneo di questo soggetto si trovava raccolta una piccola quantità di liquido coi caratteri di quello pleurico; il peritoneo era opacato ed in qualche punto si notavano aderenze resistenti fra il foglietto parietale e viscerale; fra le anse intestinali si riscontravano stracci di fibrina ed osservando minutamente il peritoneo viscerale si scorgevano in discreta quantità tubercolini sub-miliarici d'aspetto madreperlaceo.

Le pleure prese dal cadavere vennero fissate nel liquido di Zencker, in quello di Labbè, nel sublimato saturo ed in alcool; le sezioni dei pezzi inclusi in paraffina furono colorate con l'emallume e orange, con l'emallume ed eosina, col metodo del Van Gieson, con quello del Weigert per la fibrina e con i metodi per la ricerca dei bacilli tubercolari.

Con tutti questi metodi si vede la superficie della sierosa ricoperta da un essudato fibrinoso scarso, tra i cui fasci e filamenti si trovano alcune cellule distaccate del rivestimento endoteliale della pleura, scarsi

leucociti polinucleati e molte cellule piccole mononucleate, aventi caratteri identici a quelle che ora descriverò nel tessuto della sierosa (vedi Fig. 3 e 4).

Esaminando il tessuto pleurico (vedi Fig. 1, 2, 3 e 4), si vedono i vasi della pleura dilatati e ripieni di sangue; nella loro parete, come fra i fasci connettivali si trovano cellule piccole, mononucleate, con nucleo tingibile intensamente, con scarso o addirittura invisibile protoplasma, le quali hanno caratteri di perfetto isomorfismo ed isocromatismo con i linfociti esistenti nell' interno dei vasi stessi. Esse sono

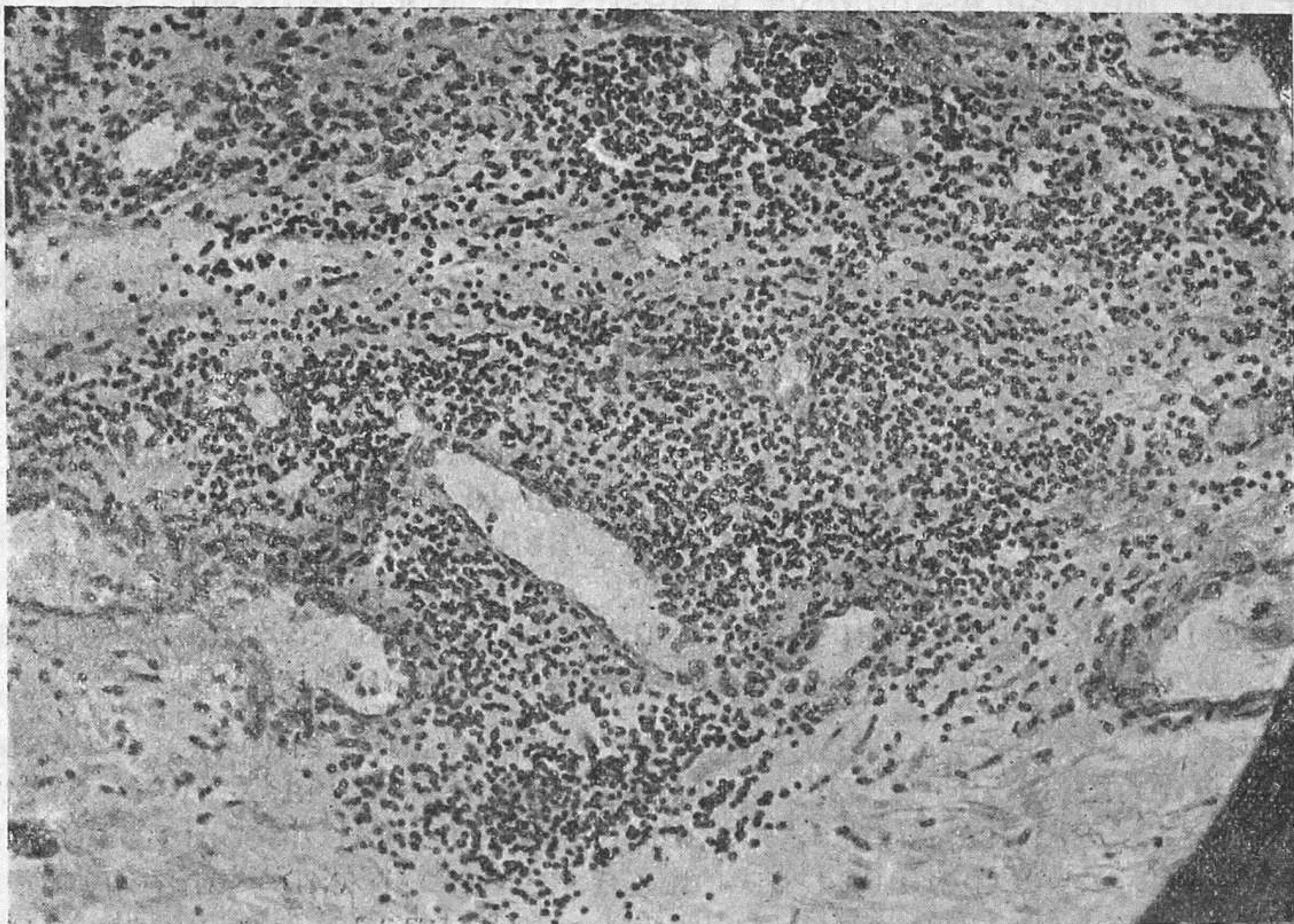


FIGURA I. — Sezione di pleura (10 micromillimetri) fissata in sublimato, colorata con emallume e orange. Si vede l'infiltrazione di piccole cellule mononucleate nello spessore della pleura e con maggiore intensità queste cellule si scorgono d'intorno ai capillari sanguigni. Ingrandimento di 154 diametri.

specialmente abbondanti all' intorno dei capillari, ma se ne trovano anche in buon numero negli spazi linfatici: in alcuni vasi si trovano nello spessore delle pareti in modo da risvegliare l'idea di una loro provenienza endovasale, tanto più che nell'interno di questi vasi se ne vedono delle simili addossate alla parete. Esse infiltrano il tessuto della sierosa, si trovano accumulate in gran copia negli strati più superficiali, fino in contatto dell'endotelio, nei punti ove questo è conservato; nei punti ove sulla superficie della sierosa esiste un essudato fibrinoso, si trovano infiltrate tra i fasci e i filamenti di fibrina. Le immagini sono oltremodo chiare sopratutto nelle preparazioni colorate col metodo di Van Gieson per il contrasto esistente tra i fasci connettivali tinti in roseo e la fibrina di color giallognolo.

Le sezioni dei pezzi di sierosa fissate in alcool ed incluse in celloidina vennero colorate con i metodi dell'Unna per la ricerca delle cellule plasmatiche e delle *Mastzellen*. Non ho trovato che rarissimi esemplari di questi elementi.

In nessun punto della sierosa, nemmeno all'intorno dei vasi sanguigni, ho potuto scoprire elementi cellulari che rappresentassero forme di pas-

saggio tra le cellule connettivali (dell'avventizia, ecc.) e le cellule aventi le apparenze di linfociti infiltranti il tessuto.

A me sembra fuor di dubbio che queste cellule piccole mononucleate, sieno linfociti, poichè sono isocromatiche ed isomorfe con quelli stessi che circolano nel sangue normale. Non mi sembra che possa trattarsi delle cellule linfocitoidi di origine avventiziale descritte da Marchand, perchè si dovrebbero trovare le forme di passaggio tra le cellule dell'avventizia e le linfocitoidi, le quali invece mancano completamente.

Ammettendo dunque che le piccole cellule mononucleate da me osservate sieno veri linfociti provenienti dal sangue, è spiegabilissimo il fatto di riscontrarli nei tessuti perivasali dopo che è stato riconosciuto loro un movimento ameboide da Wolff, Hirschfeld, Jolly e dopo che Maximow con recentissimi studi lo ha chiaramente dimostrato per i linfociti del coniglio. Inoltre quell'accumulo intenso di linfociti specialmente intorno ai capillari, dai quali mi è stato possibile perfino di colpirli uscenti, conforta anche il concetto della chemiotassi positiva esercitata su loro dai veleni tubercolari.



FIGURA II. — Sezione di pleura (7 micromillimetri) fissata in alcool, colorata con emallume ed eosina. Si vedono gli stessi fatti osservati nella figura precedente e la migrazione delle solite cellule verso la superficie della pleura. Ingrandimento di 154 diametri.

Le pleuriti da me esaminate erano tutte di natura tubercolare. In un caso (2°) trovai alcuni tubercoli sulla pleura; negli altri 3 moltiplicando le sezioni, sono sempre riuscito a rintracciare qualche cellula gigante anche quando la tubercolosi non era manifesta macroscopicamente. Tali cellule giganti, sebbene solo di rado contenessero bacilli di Koch, pure avevano i nuclei in buon numero disposti alla loro periferia nel modo caratteristico della cellula gigante del processo tubercolare.

Io non ho voluto lasciare intentata la via sperimentale, ma finora per quante prove abbia fatte sulle sierose delle cavie ho ricevuto sempre un responso eguale e costante; all'iniezione di vari liquidi, compresi quelli stessi rilevati dalla pleura umana tubercolosa, sussegue una polinucleosi neutrofila più o meno marcata nell'essudato pleurico.

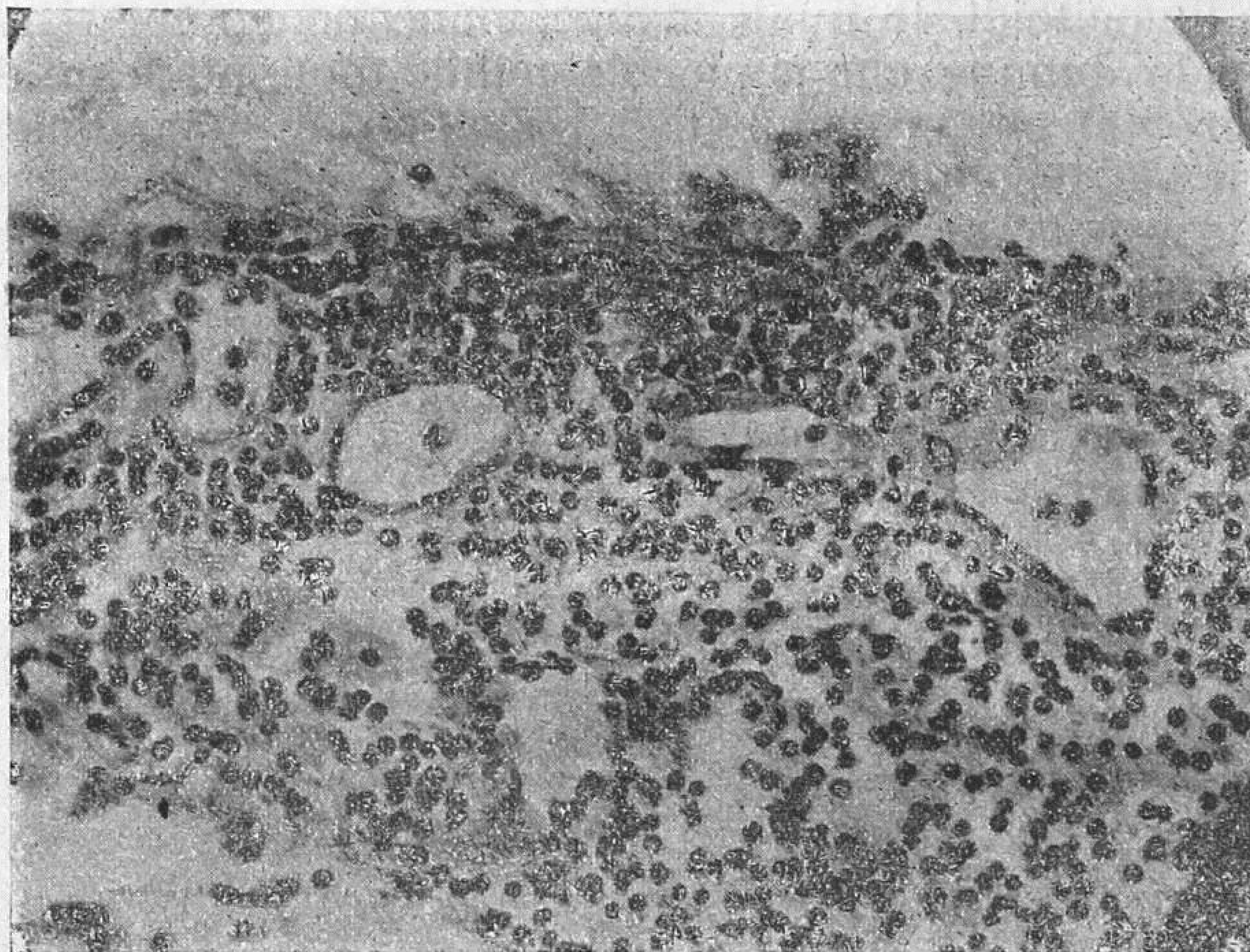


FIGURA III. — Sezione di pleura (7 micromillimetri) fissata in alcool e colorata col metodo del Van Gieson. Si vedono numerose cellule a nucleo rotondo intensamente colorato in tutto lo spessore della pleura intorno ai vasi e negli spazi linfatici e specialmente addensate verso la superficie pleurica ricoperta da fibrina; nella fibrina impigliate fra i filamenti si notano le stesse cellule infiltranti la pleura. Ingrandimento di 385 diametri.

Riassumendo, per le mie ricerche istologiche sulla pleurite sierosa sono indotto a concludere che nelle affezioni tubercolari della pleura si riscontrano nello spessore di essa, specialmente intorno ai capillari e fra i fasci connettivali, numerose cellule piccole aventi tutti i caratteri finora attribuiti ai linfociti del sangue. Questi elementi si spingono fino alla superficie della sierosa e si ritrovano uguali negli essudati fibrinosi che ricoprono la sierosa stessa. È evidente da queste immagini che le cellule di apparenza linfocitica esistenti nella cavità pleurica provengono dal tessuto proprio della pleura ed hanno un'origine vasale. Siano essi linfociti emigrati, come io credo, o siano cellule linfocitoidi nel senso di Marchand, ad ogni modo sono cellule che dal tessuto della sierosa passano nell'essudato pleurico.

Rimane quindi escluso che le cellule di apparenza linfocitica esistenti negli essudati pleurali siano prodotti degenerativi degli epiteli di rivestimento. Così dicendo, non escludo che alcune cellule epiteliali de-

squamate e cadute nei liquidi pleurali, possano eventualmente prendere una forma analoga ai linfociti.



FIGURA IV. — Sezione di pleura (7 micromellimetri) fissata in sublimato e colorata col metodo del Van Gieson. La sierosa è riccamente infiltrata di cellulem ononucleate fortemente addensantesi verso la superficie. Queste cellule sono impigliate anche nella fibrina. Nello spessore della pleura si osserva un vaso tagliato trasversalmente e nella sua parete si vedono bene le cellule mononucleate. Ingrandimento di 385 diametri.

Queste 4 figure sono riproduzioni in zinco di microfotografie che ho direttamente ottenuto usando il microscopio da proiezione Koristka.

Ho impiegato luce monocromatica gialla ottenuta con soluzione satura di aurantia e lastre ortocromatiche.

La lastra sensibile è stata sempre posta a distanza uguale (cm. 56) dal piano porta oggetti del microscopio.

BIBLIOGRAFIA.

KORCZYRISKI e VERNICKI. — Przeglad lekarski H 17-18, 1896.

WINIARSCKI M. Kronika lekarska n. 12, 1896.

WIDAL e RAVAUT. — *Applications cliniques de l'étude histolog. des epanch. séro-fibrin. de la plevre* (Cytodiagnostic). Comptes-rendus de la Société de Biologie. Séance du 30 juin 1900. Paris.

V. PATELLA. — *Sulla morfologia degli essudati* (Citodiagnosi di Widal e Ravaut). Siena, aprile 1903.

WOLFF. — *I processi degenerativi negli essudati pleurici.* (Berliner klinische Wochenschrift n. 35, 1901).

WOLFF. — Deutsche medic. Wochenschrift, n. 45, 1901.

IDEM. — Berlinerklin.Wochenschrift, n. 6, 1902.

IDEM. — *Les mouvements ameboïdes des lymphocites et leur influence sur la pathologie générale.* (Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1902, n. 6).

HIRSCHFELD. — Berlin. klin. Wochens. October n. 40, 1901. (*Sind die Lymphocyten ameboider Bewegung fähig?*).

JOLLY. — Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. Sept., 1903.

MAXIMOW. — Ziegler's Beit., Bd. XXXIV, XXXV.

V.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA
diretto dal prof. O. V. SCHRÖN

Contributo clinico-sperimentale sul potere assorbente della pleura

per il dott. R. TITOMANLIO, assistente nell'Ospedale degli Incurabili.

Il potere assorbente della pleura, così allo stato normale, che patologico, fu oggetto di studi sperimentali solo in questi ultimi anni.

Però anche prima, cogli studi sul ioduro, qualche cosa s'iniziò, e si comprese che, modificato in primo tempo il potere flogistico, si poteva ottenere di modificare il versamento formatosi nella pleura, specialmente in casi di pleurite siero-fibrinosa, emorragica e perfino in quella di natura purulenta.

Io non m'intratterrò a parlare del trattamento del processo flogistico; e per le modifiche ricorderò solo, che alcuni si contentarono di aspettare un riassorbimento spontaneo, altri sperimentò l'azione dei rivulsivi, altri i diaforetici e diuretici, aggiungendo all'uopo purganti salini e drastici, altri ricorse a compresse del lato sano per riattivare la funzione di muscoli paralitici; altri tentò la cura secca, non dando da bere liquidi all'ammalato; finalmente altri, tra cui il De Renzi, ricorsero alla corrente elettrica.

Come si vede il concetto di riassorbimento era evidente e mancava solo il modo sempre sicuro ed adatto per facilitarlo.

La questione era in questi termini, quando il Dieulafoy ed il Potain misero innanzi un nuovo espediente, in cui non tenendo conto del potere riassorbente della pleura, la liberavano, in tutti i casi, del liquido colla toracentesi.

Come per tutte le innovazioni avvenne ch'essa, per molto tempo, fece dimenticare le antiche osservazioni: non si tenne qui presente, in certi casi semplici, che la pleura avesse potere assorbente; le eloquenti parole dei due dotti professori francesi fecero porre in obblio come inutili, e, secondo loro, talvolta nocive, tutte le cure prima tentate.

Ma poco per volta si vide, che era un'esagerazione, e che la toracentesi poteva, e doveva praticarsi solo nei momenti, quando, per il forte aumento del liquido, il malato si trovava in incipiente asfissia, con notevoli spostamenti degli organi prossimiori, od in casi cronici, quando i modificanti od altri mezzi curativi erano riusciti poco efficaci a promuovere il riassorbimento ed il pulmone finirebbe di perdere la capacità di estendersi ed espandersi.

A dir breve, anche i fervidi ammiratori convennero che la toracentesi era da praticarsi quando il liquido fosse di una certa quantità, e tale che il medico credesse ciò necessario.

Così, a poco per volta, la prima idea del riassorbimento fu ripigliata con nuovi intendimenti: si sperimentò il detto potere della pleura allo stato normale ed allo stato patologico; si scopersero gl'indicatori di tal riassorbimento, e, senza voler distruggere i nuovi trovati, anzi giovandosene all'uopo, volle mettersi in una luce diversa il potere assorbente della pleura.

Oggetto di questo studio è di dimostrare:

1° Quali sono gl'indicatori del riassorbimento, aggiungendo ai noti un nuovo da me studiato nell'Istituto di anatomia patologica della regia Università, diretto dal chiarissimo prof. O. von Schrön.

2° Quale azione spiegano nello stato normale e patologico della pleura.

Cominciamo dal premettere una nota di natura anatomo-patologica della pleura, per procedere in seguito più spediti.

La pleura è una sierosa, che riveste i pulmoni e le pareti della cavità toracica; essa è formata di una lamina di connettivo, ricoperta da uno strato di cellule endoteliali, tra le quali si trovano gli stromi linfatici; onde può considerarsi come una grande lacuna linfatica. In essa si nota una grande quantità di prolungamenti microscopici semplici o lobulati, risultanti di una sostanza omogenea o fibrillare, talvolta pigmentata e ricoperta più o meno da epitelio, contenente anse vascolari.

Dal punto di vista della configurazione si distinguono due foglietti: uno viscerale e l'altro parietale, continui l'uno coll'altro, in modo da formare una sola ed identica membrana, chiusa d'ogni dove, a guisa d'un sacco.

Ma havvi una pleura destra ed una sinistra che non comunicano tra di loro, divise lungo la linea mediana da uno spazio detto mediastino, che è occupato dal cuore. Ora fisiologicamente si sa che i liquidi, che trasudano dai vasi sanguigni, nelle tante lacune dei tessuti o che s'iniettano nel parenchima, mediante cannule sottili, possono finire coll'essere assorbiti.

Dopo i vasi sanguigni, i vasi linfatici sono pure essi una via di assorbimento, mediante le lacune ed i canali umoriferi del tessuto congiuntivo.

Sperimentalmente i liquidi immessi nei tessuti, e specialmente nel tessuto sottocutaneo, sono assorbiti rapidamente.

Che la pleura abbia una grande capacità assorbente fu provato dal Maragliano.

Egli v'iniettò una soluzione di ioduro di potassio, e vide che era assorbito con una grande facilità, come comprovò colia reazione del iodo nelle urine, prima acidificate coll'acido nitroso e poscia agitate col cloroformio, il quale ultimo si depositava nel fondo della provetta, colorato in rosso-violetto; con la reazione delle carte d'amido, che bagnate colla saliva e toccate con la bacchetta intinta nell'acido nitroso nitrico, si coloravano in bleu-violetto pel ioduro d'amido.

L'illustre clinico genovese non si accontentò di questa prova d'assorbimento; ma dal grado di reazione ottenuto, dedusse dello stato patologico della pleura, se cioè era capace di assorbimento, od era divenuta una membrana quasi inerte.

La permeabilità del ioduro per la pleura era già stata provata dallo Scotti nella Clinica del Frerichs, come leggesi nell'opera magistrale dell'Eichhorst; perchè, avendo dato per bocca il ioduro di potassio ad un ammalato, e poscia

avendo dovuto fare la puntura esplorativa, questi essendo un pleuritico, rivelò il rimedio nel liquido pleurico.

Lo studio del Maragliano e dello Scotti segnarono per tal modo, che la prova della permeabilità pleurica si può fare in due modi:

1° Coll'esame del passaggio delle sostanze medicamentose nel liquido pleurale, dopo l'ingestione per bocca, indicando così la permeabilità da fuori in dentro;

2° Col passaggio nel sangue e quindi nelle urine dei medicamenti introdotti nella pleura, cosa che indica la permeabilità da dentro in fuori.

I risultati ottenuti da questo metodo furono da molti, non lo sconosciamo, considerati come vaghi ed incerti, però lo studio fu ripreso in Francia ed altrove con successo.

Infatti con intendimenti più decisamente sperimentali la ricerca fu ristudiata dal Ramond e dal Tourlet (*Presse médicale*, 14 marzo 1900, p. 128, n. 21), dal Castaigne (*Idem*, 28 marzo 1900, p. 150, n. 25), e dai dottori Luis, Rénon e Latron (*Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, giugno 1900).

I dottori Ramond e Tourlet iniettarono nella cavità pleurale il bleu di metilene, che viene assorbito e secondo il Lewis facilita anche il riassorbimento del liquido intra-pleurale. Essi constatarono inoltre che il bleu di metilene, in pleurite siero-fibrinosa, rivelasi in modo assai notevole a principio, ma poi man mano perde la sua azione fino a divenire nullo.

Il Castaigne per consiglio del prof. M. Talamon fece esperimenti allo stato normale e patologico; ed a buon diritto, poichè per apprezzare convenientemente i cangiamenti avveratisi nello stato del potere assorbente della pleura, nel corso delle pleuriti, è necessario conoscere in quali limiti assorbe una pleura normale. Nei casi da lui studiati i risultati appaiono in genere meravigliosi ed interessanti; però furono differentissimi. In generale il Castaigne vide che in casi di pleurite purulenta di natura tubercolare o pneumonica, il potere assorbente della pleura era nullo; in casi di pleurite siero-fibrinosa il potere assorbente era per lo più grande; in alcuni addirittura manchevole, in altri grande al principio scemava in seguito. Ne dedusse che l'iniezione del bleu di metilene nella cavità pleurica di pleuritici, può giovare dal punto di vista di distinzione diagnostica e prognostica e giova da quello terapeutico.

Uguale risultato hanno ottenuto col bleu di metilene i dottori Rénon e Latron.

Messa la questione sotto questo aspetto, il potere assorbente della pleura era grande in sè, ma diversificava nelle diverse specie di pleuriti; io ho voluto esperimentare quali sostanze passano più facilmente per la pleura allo stato normale. Per consiglio del prof. G. Graziani tentai oltre il bleu di metilene, il ioduro di potassio, il *binitroidrochinone*, indicatore sensibilissimo ed il piramidone.

Nelle esperienze fatte venni a queste conclusioni:

a) che ogni sostanza solubile passa, iniettata nella cavità pleurica di un coniglio, rapidamente nelle urine;

b) che fatta un'iniezione sottocutanea di una data sostanza, ed un'altra intrapleurale, la soluzione iniettata passa nelle urine più celeremente nel caso secondo, che nel primo;

c) che il potere assorbente della pleura allo stato normale è di gran lunga maggiore di quello che sia nel patologico;

d) che addizionando l'indicatore scelto da noi alla soluzione fisiologica di cloruro di sodio, l'eliminazione è ancora più pronta.

Non possiamo affermare, che il potere assorbente della pleura di un coniglio sia identico a quello dell'uomo nello stato normale, perchè in quest'ultimo abbiamo compiuti sperimenti solo in soggetti affetti da lesioni pleurali. Ma ragionando con analogia di approssimazione, ed assicurandoci prima della permeabilità renale, possiamo avere un criterio della permeabilità allo stato normale, e nelle alterazioni infiammatorie pleuriche per diversificare pleuriti da pleuriti e per giovarci dell'indicatore non solo a fine di dimostrare, ad uso scientifico, il suo facile passaggio; ma per suscitare un più pronto riassorbimento.

Pensiamo poi che la vera ragione di tutto ciò è direttamente nelle condizioni anatomo-patologiche della pleura.

Onde secondo i reperti delle osservazioni scientifiche premettiamo le varie condizioni anatomo-patologiche della pleura, per bene intendere la varietà dei risultati degli indicatori nell'assorbimento.

Da principio le alterazioni pleuriche sono simili: s'incomincia con un'iperemia congestiva, onde si mostrano appariscenti le reti vascolari iniettate sulla pleura costale.

Anche sul tessuto della pleura notansi piccole ecchimosi e la superficie di questa membrana perde il proprio splendore e si mostra opaca. Man mano si forma nella medesima un sottile rivestimento membranoso, che si va ispessendo e ben tosto assume un colorito giallastro; questo rivestimento fibroso intanto ora si presenta come una membrana continua, ora ha una disposizione reticolata. Se la pleurite data da tempo, hanno luogo forti cambiamenti sulla superficie della pleura.

Infatti gli strati fibrosi formano un rivestimento assai spesso, che talvolta può mostrare una consistenza compatta, a volta una resistenza compatto elastico, tal'altra invece lasso-friabile.

I lobi inferiori dei pulmoni sono copiosamente rivestiti di fibrina, anzi, a quando a quando questa si trova a far sporgenza nella pleura a forma di creste o protuberanze. Il rivestimento pleurico già ispessito, per effetto di infiltramento di numerose giovani cellule rotonde (globuli bianchi), va acquistando una spessezza maggiore, poichè per effetto della proliferazione vascolare e della neoformazione di tessuto connettivo formansi sempre dei nuovi strati. Questi corrispondono da principio al tessuto di granulazione molto vascolarizzato, per la ragione che le cellule si fanno fusiformi, la sostanza fondamentale diviene striata, ed i vasi sanguigni vanno sempre più scomparendo; in ultimo il tessuto di nuova formazione si converte in cotenna fibrosa compatta, che può acquistare la spessezza perfino di un mezzo pollice.

Per saldamento delle neoformazioni dei foglietti pleurici si formano aderenze. Esaminando in questi casi la pleura si vede infiltrata di leucociti; i vasi sanguigni sono vieppiù dilatati, i vasi linfatici sono riempiti di elementi cellulari; si nota in questa rete vascolare una stasi generale. In taluni casi i vasi linfatici

della pleura sono (Hirschfeld) abnormemente ampii: oltre di ciò è stato osservato frequentemente la proliferazione dei loro epiteli e la loro occlusione per effetto di trombi fibrinosi formatisi nel loro lume.

In quanto al liquido, esso è variabile per quantità e qualità, ed è siero o siero-fibrinoso a principio ed in seguito può essere emorragico, siero-purulento, purulento.

Dopo questo accenno di alterazione anatomo-patologica della pleura, nella flogosi di essa, osserviamo di più che, nella pleurite siero-fibrinosa specifica, le cellule endoteliali per irritazione, divengono vescicolose e distaccansi, la fibrina si spande parimenti nella superficie della pleura, e forma per tal modo una membrana, che per la sua natura fu detta, non a torto, *membrana tubercolare* risultante di leucociti, fibrina, bacilli e loro prodotti.

Questa lesione invade in poco tempo tutta quanta la pleura ed è notevole un torpore maggiore nella circolazione linfatica e sanguigna, così che ne consegue forte e continuo versamento; gli organi si spostano, il torace si dilata e tutta l'attività non basta a ripristinare la funzionalità. Lo stato anatomo-patologico della pleurite purulenta offre un quadro, per quanto identico nelle generalità, altrettanto diverso in tutti i suoi particolari. La superficie pleurica è analoga a quella della pleurite siero-fibrinosa specifica; ma è ineguale, d'aspetto speciale e di spessore più o meno grande ed irregolare. Anche qui la falsa membrana si generalizza, le aderenze sono maggiori, e l'insieme reca quasi uno stato d'inerzia, che impedisce il funzionamento toracico.

Ciò premesso, se gli indicatori ci mostrano che non v'ha passaggio di essi; se altri dati ci mettono in grado di giudicare della gravità del male, non è da pensare in modo alcuno al riassorbimento.

Ora è chiaro che non è di questi casi che noi ci occupiamo; sibbene dei primi, in cui il processo anatomo-patologico è limitato, ed il riassorbimento è facile. Conoscendo quindi da dati di analogia approssimativa, il passaggio degli indicatori, sperimentalmente, e nell'uomo; potemmo valutare l'importanza del passaggio anche nei casi patologici.

ESPERIMENTI.

Esperimento I. — Coniglio di gr. 1500 con temperatura normale. L'8 maggio (dopo provata la permeabilità renale), inietto nella cavità pleurica di destra, regione sotto-scapolare, un gm. della soluzione di ioduro di potassio in acqua distillata sterilizzata, nelle proporzioni di 1 a 20. Dopo un quarto d'ora, dopo mezz'ora, dopo 35 minuti abbiamo bagnata una carta d'amido nel cavo orale del coniglio in esperimento, ed indi toccatala con bacchetta intinta in acido nitrico fumante, e non abbiamo avuto reazione di sorta. Invece dopo 40 minuti e dopo 50 minuti questa era evidentissima, di un colore azzurro per il ioduro d' amido.

Inoltre a pochi cmc. d'orina ottenuta, l'aggiunta di alcune gocce d'acido nitrico fumante, e l'agitazione con uno o due cmc. di cloroformio, quando questo guadagnava il fondo della provetta, si colorava in rosa, finanche in violetto. L'eliminazione totale, come da accurate ricerche, si compie dopo 20 ore. L'animale nell'atto sperimentale, non presentò alcun disturbo, nè elevazione febbrile; ma messo in gabbia, come se nulla fosse stato, ha cominciato a rosicchiare erbe.

Esperimento II. — Al medesimo coniglio del peso, come abbiamo detto, di gm. 1500, con temperatura normale, il 12 maggio ho iniettato nella cavità pleurica di sinistra (regione sotto scapolare) un centgm. di binitroidrochinone sciolto in soluzione fisiologica di cloruro di sodio (binitroidrochinone *centgm. 5*, soluzione fisiologica di cloruro di sodio, *gm 50*).

La soluzione, di color rosso ranciato più o meno intenso, appare dopo circa un'ora, estratta l'orina con cateterismo, e conseguentemente vedesi passare anche dopo 25 ore dall'iniezione.

Accenniamo per bene intenderci alla composizione ed alla natura di questo composto.

Esso fa parte del gruppo dei fenoli bivalenti ed allo stato di purezza si presenta cristallizzato in squame giallo-oro, non attaccabili dalla luce solare, solubili in acqua a cui impartiscono un colorito rosso-aranciato più o meno intenso, a seconda della concentrazione.

La soluzione rosso-aranciata, anche diluitissima (una goccia in mezzo litro d'acqua), si svela colla soluzione di soda o di potassa al 10 per cento ed il liquido assume allora un colorito violetto più o meno carico. Per questa sua sensibilità sugli alcalini, noi lo volemmo preferire quale indicatore e, nello stesso tempo, volemmo provare la sua azione diuretica. Orbene, iniettato nella cavità pleurica del coniglio, l'indicatore riappare nelle urine, che sono sempre fortemente alcaline in questi animali non dando alle stesse un colorito rosso aranciato, ma un colorito rosso violetto. Il colorito rosso-aranciato al contrario si fa ripigliare alle urine addizionando, a pochi centimetri cubi di queste, messe in un tubo da saggio, qualche goccia di acido acetico. Così decolorate le orine si fa loro riprendere il colorito violetto caratteristico con un'altra reazione molto sensibile, cioè addizionandovi poche gocce di ammoniaca (10 a 15 gocce). Allora nel punto di contatto, fra l'orina e l'ammoniaca, appare un anello spiccatissimo di colore violetto.

Ma con un'altra reazione molto sensibile, suggeritami dal Graziani, l'indicatore si svela a meraviglia. In una provetta si versano 10 cmc. di alcool ordinario, poche gocce (2 a 3) di acido cloridrico ed una o due gocce di cloruro ferrico; il tutto si mescola d'ordinario senza avere intorbidamento di sorta, ed appare di colorito giallastro. Si mettono indi in un'altra provetta 10 cmc. di urina ed inclinando le due provette il reattivo si fa cadere leggermente sull'orina: ben tosto si vede al punto di contatto un alone violetto e l'alcool si tingerà man mano in rosso.

La possibilità di provare così evidentemente e facilmente l'azione diuretica del rimedio ce lo fecero usare di preferenza. Infatti, dopo l'iniezione, l'urina cresce notevolmente in quantità (da 80 a 200 cmc.), pur non mangiando l'animale cibi freschi.

Istituiamo inoltre un confronto tra il bleu di metilene ed il binitroidrochinone.

Ebbene nel coniglio, in cui si praticò l'iniezione, tenendolo ad alimentazione fresca, col bleu di metilene l'orina raggiunse solo 140 cmc. nelle 24 ore, mentre col binitroidrochinone si ebbe un massimo di circa 200 cmc.

Talchè la conclusione mi pare evidente, che il secondo indicatore ha sul primo la proprietà di essere più pronto nell'eliminazione, più riconoscibile colla prova chimica e più efficace per le virtù diuretiche, onde oltre ad essere un *indicatore* è anche un *diuretico*.

Dopo aver fatto questa prova sperimentale volemmo ripeterla per portarne una riprova sicura in ammalati, come diremo in appresso.

Esperimento III. — In un coniglio del peso di gm. 1320 con temperatura normale; il 15 maggio fo un'iniezione di bleu di metilene (bleu *centgm. 1*, acqua distillata sterilizzata *gm. 5*) nella cavità pleurica di destra, regione sottoscapolare. L'animale diede qualche salto da principio, slegato che fu, e messo in gabbia, si pose quietamente a mangiare.

La soluzione a cui ricorsi era a volta, a volta sterilizzata e la parte ove si praticava l'iniezione era debitamente disinfettata con acqua bollita e poi con soluzione fenica al 5 per cento.

Ora, senza altrimenti trattare l'animale, la rivelazione fu evidentissima, e

più tardi difatti l'orina assunse il colorito spiccato del bleu di metilene, solo dopo un'ora e mezzo, e l'eliminazione di tale sostanza perdurò anche dopo due giorni; cosa che non si ebbe col binitroidrochinone.

Esperimento IV. — In questo terzo coniglio del peso di gm. 1700, con temperatura normale, feci il 22 maggio un nuovo esperimento, iniettando, cioè, nella cavità pleurica di destra gm. 0 50 di piramidone sciolto in 10 cmc. d'acqua distillata. Anche questa volta il coniglio si agitò; ma rimesso in gabbia riprese il suo stato di calma.

Dopo due ore, con cateterismo, potetti raccogliere pochi centimetri cubi di orina, che già aveva assunto un colorito rosso-rosa per una sostanza che, secondo gli studi dell' Hofmann, rivelasi come acido glicuronico. A 8 cmc. di tale urina, acidificata con qualche goccia di acido cloridrico, aggiungendo una goccia di cloruro ferrico, si ha un intorbidamento con un precipitato e poscia tutta la colonna di liquido assume una tinta violetto intenso.

Aggiungendo consecutivamente del cloroformio ed agitando la provetta con cautela, questo, deponendosi nel fondo del tubo, assume un colorito rosso-ciliegia.

Da questi esperimenti ci sembrò dimostrato l'assorbimento dalla via della pleura allo stato normale, così col ioduro di potassio, che col bleu di metilene, col binitroidrochinone e col piramidone. Certo per una prova immediata la precedenza va data al ioduro; per l'azione complessa e la facile constatazione, rispetto agli altri, il primo posto spetta al binitroidrochinone.

Ora, passando dalle osservazioni sperimentali fatte allo stato normale, a quelle in istato patologico, possiamo segnalare i seguenti risultati.

OSSERVAZIONI CLINICHE.

Grazie alle gentili concessioni dell'illustrissimo prof. Cardarelli, ho potuto in un caso di pleurite, giacente nel suo reparto, occuparmi di esso pel mio studio. Tengo del resto a notare subito, che in un ammalato di pleurite della clinica privata di mio padre, mi fu facile constatare, dietro puntura, la presenza del ioduro, dato per bocca, antecedentemente, nel liquido evacuato.

Caso I. *Storia clinica.* — F..... G....., da Marano, di anni 34, ammogliato con figli, non ebbe mai infezione venerea. Suo padre morì d' ignota malattia, la madre di asma a 67 anni. Ha due figli sani, ma tre gli morirono di meningite tubercolare e due per disturbi gastro-enterici. Nel luglio scorso (1902), l'infermo notò affanno nel correre e nel lavorare; verso la fine del mese aggravatosi, si mise a letto e vi rimase fino a tutto agosto. Non ebbe dolori, non febbre, nè tosse; ma recatosi a Napoli e diagnosticatogli un essudato pleurico, fu ricoverato nella sala provinciale del Gesù e Maria, ove gli furono estratti 1900 cmc. di liquido siero-fibrinoso. Guarito, tornò a casa nel settembre, ma in aprile (1903) notò un dolore diffuso in tutto l'addome che diventò tumido. Nel maggio fu ricevuto nella seconda clinica medica per esserglisi constatato versamento nell'addome ed in ambo le pleure. L'ascite gli si ridusse, grazie alle cure avute in clinica; però si trova registrato, come fatto notevole, un elevamento febbrile nelle ore serotine.

Stato presente. — L' individuo è ben formato scheletricamente, con torace cilindrico; le regioni sopra e sotto clavicolari sono avvallate, le scapole alate. È pallido in viso e lievemente cianotico in qualche punto; alquanto denutrito, si contano 90 pulsazioni, 28 respirazioni per minuto, àvvi assenza di edemi, e le glandole inguinali sono spostabili.

Alla palpazione. — Si trasmette assai bene il fremito toraco-vocale anteriormente; però posteriormente a destra è abolito dall'ottava costa in giù; a sinistra dalla nona, anzi, in questa regione, lungo l'ascellare, vi è un leggiero sfregamento pleurico.

Alla percussione a destra anteriormente suono meno chiaro, pieno schietto; nella

regione sopra e sotto clavicolare di sinistra il suono è meno chiaro e più alto. Posteriormente a destra dell'ottava costola in giù, a sinistra della nona, si avverte suono ottuso.

All'ascoltazione anteriormente a destra s'ha respiro di compenso, a sinistra murmure vescicolare alquanto indebolito; posteriormente è spento il murmure vescicolare a destra, ed a sinistra della nona in giù; dippiù si ode un breve sfregamento pleurico.

E pel *cuore* vi ha che il primo tono alla punta è sformato. L'addome è leggermente tumido; ma non presenta marezzamento venoso. Alla palpazione mostra resistenza delle pareti, specialmente nei due ipocondrî, cordoni dolenti e consistenza pastosa, ma non si ha chiaro senso di fluttuazione. Alla percussione si ricava ottusità nelle parti declivi, che risale tre dita al disopra del pube e lateralmente alle ascellari anteriori.

Nel fegato non presenta alcuna dolorabilità e la *milza* non è palpabile.

L'infermo prova un leggiero affanno nel camminare, ma non ha tosse, nè espettora. L'appetito è discreto, solo digerisce molto laboriosamente.

La diagnosi fatta fu di *polisierosite*.

Al 27 maggio gli fo un'iniezione di binitroidrochinone raccogliendo, di due ore in due ore, l'orina in vasi separati. L'ammalato dopo l'iniezione riposava ora su un lato, ora sull'altro, a fine di favorire la miscela della soluzione di binitroidrochinone col liquido pleurico. Meno un lieve dolore nella regione scapolare, che si venne tosto calmando, fino a scomparire del tutto; l'iniezione non ebbe alcun incidente. Neppure il dolore stesso può mettersi in rapporto coll'iniezione, chè l'individuo è evidentemente affetto da nevrosi generale.

Dopo 40 minuti, nell'orina si notarono già tracce dell'indicatore, mercè la nota reazione.

Alquanto sensibile era la reazione dopo un giorno, quando le orine di color rossastro lasciarono rivelare la presenza del binitroidrochinone, col metodo indicatomi già dal prof. Graziani, in modo evidentissimo.

L'urina, nel giorno seguente all'iniezione, era più abbondante e meno densa. Infatti, in tutto il giorno 28 sino alle ore 20, emise grammi 800 di urina, e fino alle 9 del 29, grammi 1000.

Il tempo impiegato per la manifestazione è dunque più breve di quello che si doveva aspettare per l'animale, il che indica che il potere assorbente della pleura è alquanto maggiore nell'uomo che nell'animale.

Oltre a questi esperimenti nella clinica del Cardarelli, sebbene in modo molto limitato per la poca applicazione che ha ancora il binitroidrochinone e pel timore che potesse riuscire di qualche danno al malato, potetti farne altri anche nella clinica del prof. Capozzi.

Caso II. *Storia clinica.* — O..... M....., giovane di 25 anni di Montella (Avellino). Nel 19 marzo 1903, s'intromise per caso in una rissa e si buscò un colpo di coltello nel torace sinistro e più propriamente nel quarto spazio intercostale. Ne seguì espettorato sanguinolento, che durò poco. Il giorno appresso alla ferita, avvertì un dolore al torace sinistro, che cominciato alla base, si diffuse in tutta la predetta regione. Ne nacque quindi affanno e febbre, che durò venti giorni. Levatosi tornò alle sue occupazioni di scalpellino; ma per l'affanno e dolori fu costretto a ricoverarsi nell'ospedale. Quivi resta l'intiera giornata in piedi, e, solo muovendosi, prova difficoltà di respirazione. Giacendo, prende con predilezione la posizione supina o di destra, perchè a sinistra si sente dolore. Espettora raramente; ma quando lo fa, l'espettorato è mucoso.

All'ascoltazione, nel lato sinistro, si nota un respiro aspro e di compenso, a destra davanti e propriamente in alto, murmure vescicolare un po' aspro; in basso, dalla quinta costola, murmure vescicolare indebolito.

Alla percussione v'è ottusità nell'angolo scapolare. Colla puntura esplorativa gli si è estratto un liquido siero-ematico.

Al 20 maggio feci iniezione, nella regione dorsale, di binitroidrochinone secondo le regole prescritte in questa manovra. Anche qui per timore dell'azione dell'indicatore da noi proposto, poco usato in clinica, dovetti procedere con

molta cautela. Ma dopo fatta l'iniezione, siccome l'ammalato, lungi dal risentirne alcun danno, orinò abbondantemente fino a raggiungere due litri circa nel giorno e si sentì di molto sollevato, così gli potetti ripetere l'iniezione del rimedio. Se non che l'infermo di lì a tre giorni, sentendosi bene, volle uscise dall'ospedale.

Anche così fatta l'osservazione ci mette in grado di poter dire che il potere assorbente della pleura è grandissimo.

Caso III. *Storia clinica.* — Un terzo caso da me riguardato è quello di M... G... di anni 18, da Cesculi, di mestiere fabbricatore, celibe; non presenta nulla di particolare nell'anamnesi remota.

Nell'anamnesi prossima mostra che il male lo possiede da tre mesi, quando dopo aver preso molta acqua, fu assalito da un dolore puntorio alla base del torace destro. Non ostante questo continuò a lavorare, e, solo quando non ne potè più, si mise a letto e chiamò il medico. Questi osservò essere affetto di bronco-polmonite. Afferma che l'espettorato era rosso-sanguigno; e, quantunque rimessosi alquanto dal male, gli rimase un forte dolore alla base del torace, per cui venne ricevuto nell'ospedale. Ha avuto affanno, tosse con espettorato biancastro, dolori. All'esame generale il petto mostra a destra un'ampiezza maggiore che a sinistra; gli spazi intercostali a destra sono scomparsi ed havvi immobilità. Il fremito toraco-vocale è scomparso a destra; alla percussione, da dietro in avanti, vi è suono ottuso; all'ascoltazione v'è respirazione indeterminata in alto a destra, in basso non s'ascolta nulla; a sinistra respiro aspro di compenso; il fegato è spostato in basso.

Si fa diagnosi, in seguito a puntura esplorativa, di *pleurite purulenta.*

Egli era nel reparto del professore Biondi e da opportune ricerche apparve evidente, che l'affezione pleurica era congiunta, se non suscitata, dalla natura tubercolare dell'individuo. Non abbiamo sperimentalmente comprovato tal fatto, perchè c'era impedito dalla ristrettezza del tempo.

Il 22 maggio gli iniettai nella cavità pleurica affetta, previa disinfezione esterna, la soluzione di *un centigrammo* di *binitroidrochinone* in *40 cmc. d'acqua distillata.*

Salvo il disturbo della puntura l'ammalato non ebbe a lamentarsi d'altro; non si ebbe accesso febbrile, che desisteva da qualche giorno; le orine, piuttosto abbondanti, si raccolsero in vasi separati, e fatta la prova chimica, si notò, dopo un giorno, la reazione appena appena sensibile.

L'osservazione si ripetette più volte, ma anche dopo cinque giorni le traccie erano minimissime. Esaminato in questo frattempo il liquido pleurico vi si rivelava chiaramente il rimedio.

Evidentemente ci troviamo innanzi ad un caso di natura speciale; riportandolo alle osservazioni del Castaigne mi convinsi che poteva dirsi tubercolare. Secondo il Castaigne, se la pleurite è suscitata in generale dallo streptococco, come si vede all'esame batteriologico del liquido, il potere assorbente è relativamente grande, se invece è suscitato dal pneumococco o dal bacillo tubercolare il il potere assorbente è nullo, e, come potremmo aggiungere noi, minimo.

In pleurite emorragica quando si tratta unicamente di cancro, il potere assorbente è elevatissimo. Il Castaigne riferisce la diversità di assorbimento a secondo della natura dei microbi patogeni, che hanno generata la pleurite, ed ai loro prodotti. Noi siamo andati più in là, e per la spiegazione abbiamo ammesso un grado maggiore e più progredito del processo anatomo-patologico. Ad esempio nella forma tubercolare abbiamo visto, che il binitroidrochinone passa in minime tracce in uno stadio della malattia, e che progredendo il male, le tracce diventano sempre meno sensibili, fino a scomparire; osservazione, che mi pare sia sfuggita al Castaigne, il quale afferma recisamente, che in un caso tubercolare l'assorbimento è nullo. Ma tale non può essere dalla descrizione dello stato ine-

guale dell'affezione pleurale secondo il reperto anatomo-patologico. Abbiamo data grande importanza agli indicatori, che ci fanno conoscere la natura ed estensione di tale lesione e consecutivamente abbiamo constatato, che essi facilitano il riassorbimento. Certo il Castaigne dice giustamente, che il potere assorbente varia e che i risultati dei rimedi indicatori sono differenti. Noi per verità abbiamo potuto notarli in conigli allo stato normale, ma abbiamo inoltre potuto verificarli, proporzionalmente, in stato patologico nei tre casi da noi osservati.

Negli esperimenti da me instituiti sui conigli e da osservazioni fatte nei tre casi clinici suddescritti, per riguardo agl'indicatori, possiamo venire a queste conclusioni:

1. Che il binitroidrochinone è innocuo, come l'ebbi a sperimentare in conigli, somministramdo boli di grammi 0. 20 per bocca ed una dose di circa *centigrammi cinque* per volta per iniezione sottocutanea.

2. Che l'azione del binitroidrochinone è molto superiore a quella del bleu di metilene, tanto vantato dai ricercatori francesi, da noi citati. Infatti il bleu di metilene in soluzione di *10 centigrammi* in *2 cmc. d'acqua* distillata, sterilizzata, iniettata in caso di pleurite acuta febbrile, fu eliminato meno prontamente del binitroidrochinone. Parimenti si comprovò, che nell'inizio del versamento pleurico, quando non si hanno forti alterazioni anatomo-patologiche ed il male è di conseguenza limitato, il bleu di metilene ricercato consecutivamente all'iniezione, nel liquido pleurico, estratto con puntura esplorativa, non conteneva più tali sostanze. Nei due casi osservati (osservazioni 2ª e 3ª) fatta la prova col bleu di metilene, col binitroidrochinone, col ioduro di potassio e col piramidone, trovammo che di essi il *ioduro*, a preferenza degli altri, dopo mezz'ora si trova eliminato nell'orina e si riscontra con apposita reazione nella saliva; e che dopo di esso il secondo posto spetta incontrastatamente al *binitroidrochinone*.

Dappoichè compare nelle urine subito dopo 40 minuti, mentre il bleu non colora le urine in modo caratteristico se non dopo un'ora.

Inoltre, come da puntura esplorativa, il binitroidrochinone era scomparso dopo 50 minuti, laddove il bleu di metilene vi si trovava ancora dopo un'ora e più.

Del piramidone giova convenire: l'azione è meno pronta, ma non di molto inferiore a quella del bleu di metilene, con questo vantaggio sugli altri, che molte volte concorre a scemare e perfino a far scomparire il processo febbrile in atto, come abbiamo potuto provare negli esperimenti dei due casi in parola.

Ciò premesso, quanto all'efficacia degli indicatori, veniamo alle osservazioni obbiettive della pleura.

Se si potessero precisare prima di venire all'atto operatorio tutte le forme di alterazione della pleura, la classificazione degli assorbimenti sarebbe più chiara ed i rimedi sarebbero messi da parte. La mancanza di questo studio fa che le conclusioni del Castaigne siano incerte (*Presse med.*, 14 marzo 1900).

*
* *

Intanto noi, se non ci fa velo l'amor proprio, possiamo dire d'aver constatato, che allo stato normale il potere assorbente della pleura è elevatissimo, e che fatta l'iniezione, per la prontezza del riassorbimento è lecito abbandonare a

se stesso il liquido per riassorbimento naturale senza ricorrere alla toracentesi. In altri termini l'assorbimento, se non vi è un speciale processo, può avvenire naturalmente dall'uso del ioduro e del binitroidrochinone per la loro potente azione diuretica.

Tutti gli indicatori, ioduro, bleu di metilene, piramidone, ecc., possono, a vero dire, riuscire in caso normale di grande utilità e provare il potere assorbente della pleura; ma il binitroidrochinone è più raccomandabile nello stato patologico per le ragioni da noi esposte.

Inoltre abbiamo visto che l'uso degli indicatori-rimedi, giova a farci intuire lo stato in cui può trovarsi la pleura, poichè in alcuni malati (1ª e 2ª osservazione) quando il riassorbimento del binitroidrochinone rispondeva bene, è da credere che il caso sia di pleurite di natura siero-fibrinosa del liquido, e che la lesione anatomo-patologica è limitata, nè è determinata da processo specifico. In terzo luogo quando il binitroidrochinone non si rinviene nelle urine, o si rinviene solo in tracce minime, è da pensare ad un processo pleurale molto più diffuso, specifico e di natura per lo più cronica.

Sarebbe di grande momento conoscere le alterazioni della pleura, poichè, come si sa, a lungo andare si forma sulla superficie pleurica una neo-membrana più o meno fitta a causa delle alterazioni infiammatorie e che è, secondo molti, la causa impediente il riassorbimento; alla quale naturalmente si congiunge lo stato di forte stasi sanguigna e di occlusione più o meno generale nei linfatici. Nè è indifferente il conoscere la composizione chimica del liquido, come pure il valutare la differenza, che vi è tra l'assorbimento normale e patologico. Se si fosse in grado di conoscere ciò, le conclusioni sarebbero più sicure per riguardo ai risultati dell'indicatore.

Così dobbiamo essere contenti soltanto a differenziare, mercè essi, la natura più o meno grave del corso del processo, quando non si constatano nelle urine le tracce dell'indicatore iniettato o dato per bocca.

Infine col binitroidrochinone si può evitare d'incorrere nell'errore di credere, che in certi casi di natura grave il supposto avviamento alla guarigione, quando per spostamento di organi o per dilatazione della cavità toracica il liquido ivi nascostosi potrebbe far supporre ad un riassorbimento. Invece, la prova del binitroidrochinone, solo in tracce minime, ci mette sull'avviso di questo fenomeno, che non è certo da trascurare.

***

Noi nel por termine a questo studio avremmo voluto concludere con molta più precisione, riguardo al potere assorbente della pleura; ma i mezzi che avemmo furono pochi e spesso non facili ad usarsi secondo i nostri desideri. Per ora ci è grato di poter rendere grazie al chiarissimo professore O. Von Schrön, che ci die' agio di riguardare la parte sperimentale nel suo laboratorio.

Siamo ancor lieti di rendere pubbliche grazie ai professori Cardarelli, Capozzi e Biondi della loro cortese concessione; ed in ultimo al professore G. Graziani dei consigli che ci dette nel compiere questo lavoro.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(48)

